Die Hypocoagulabilität des Blutes im Winterschlaf

ALFRED GROSSMANN

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0025

Dissertations- und Fotodruck Franz Frank
8 München 13, Zieblandstr. 39, Tel. 597 397

AUS DER I.MED.UNIVERSITÄTSKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

DIE HYPOCOAGULABILITÄT DES BLUTES IM WINTERSCHLAF

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfred Grossmann

aus

Eckersdorf

1968

München

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Marx
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk
Dekan: Prof. Dr. F. Holle
Tag der mündlichen Prüfung: 5.3.1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

E i n l e i t u n g

Die Hypocoagulabilität des Blutes gehört heute, durch Antikoagulantien wie Heparin, Hirudin und Cumarine induziert, zu den wertvollsten Prinzipien der Thromboseprophylaxe beim Menschen. Gleichzeitig ist sie wesentliches Merkmal des Winterschlafes der Säugetiere, eines Zustandes, der sich zusätzlich durch eine Vielzahl interessanter, oft noch rätselhafter physiologischer Veränderungen auszeichnet. Betrachten wir die oben aufgeführten, heute gebräuchlichen Antithrombotica: alle entstammen dem Formenreichtum der Natur und wurden teils folgerichtig, teils zufällig für die medizinische Therapie entdeckt. Die heutigen chemischen und pharmakologischen Möglichkeiten erlauben zwar eine zunehmend verbesserte Anpassung dieser Stoffe an medizinische Ansprüche, doch sind, wie R. Marx (46) auf die Nebenwirkungen der Cumarine anspielend betont, die "Teufelshörnchen" dieser vom "Toxinteufel" zum "Rettungsengel" avancierten Pharmaka "noch nicht ganz abgeschliffen".

Die Tatsache, daß wir im Winterschlaf zahlreicher Tiere den Modellfall einer über Erdzeitalter hinweg krisenfesten Hypocoagulabilität haben, der u.U. neue Gesichtspunkte für die Thrombosetherapie bereit hält, blieb lange unberücksichtigt. Obgleich das Phänomen der verzögerten Blutgerinnung im Winterschlaf schon 1774 erstmals von Sulzer (1) in seiner "Naturgeschichte des Hamsters" beschrieben und seither bei diesem und anderen Winterschläfern mehrfach bestätigt wurde, konnte noch 1953 eine sorgfältige Inauguraldissertation über "Die Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes winterschlafender Tiere" erscheinen, die nicht auf die Gerinnungsverhältnisse eingeht (54). In diesen Jahren begann man allerdings, zunächst von zoologischer Seite, diesem Punkt der

Winterschläferphysiologie Aufmerksamkeit zu schenken (Suomalainen, 1951 (10), Svihla, 1951, (11)). Das medizinische Echo blieb bis heute gering: unser Überblick über die vorliegende Literatur, der glücklicherweise kurz vor Abschluß dieser Arbeit durch die Kenntnis mehrerer ausgezeichneter Bibliographien der Winterschlafliteratur (55, 56) (Näheres s. später) vollständiger wurde, erlaubt diese Feststellung. Wohl gewinnt der Winterschlaf, z.B. in Arbeiten zur "Hypothermie", als deren natürliches Pendant, zunehmend medizinisches Interesse, doch was das Thema der Blutgerinnung im Winterschlaf, unter den erwähnten Aspekten, anbelangt, stehen wir noch am Anfang gezielter Untersuchungen.

Wir sehen deshalb den Sinn dieser Arbeit darin, durch die Darstellung aller interessierenden Punkte, was häufig über den Rahmen des eigentlichen Themas hinausführt, gewissermaßen das Feld abzustecken, das möglicherweise lohnt, weiter "bebaut" zu werden. So wird es vielleicht verständlich, daß dem Winterschlaf im allgemeinen, seinen Definitionen und Differenzierungen, der Geschichte seiner Erforschung und seiner Physiologie so viel Raum gelassen wurde: wir würden gern für das Naturereignis Winterschlaf aus unserer Sicht neues Interesse gewinnen und erhoffen durch diese Darstellung ein leichteres Zurechtfinden des dafür aufgeschlossenen Lesers.
Da weiterhin jeder Versuch, Leistungen des Winterschlafs für die menschliche Thrombosetherapie nutzbar zu machen, auf die Frage nach Ursache und auslösenden Mechanismen desselben hinausläuft, wollen wir auch darauf näher eingehen.
Wenn einige experimentelle Versuche, die wir trotz ungenügender Voraussetzungen wagten, hier erwähnt werden, so nur, um Gleichgesinnten unsere Erfahrungen zugute kommen zu lassen.

Die Gerinnungsveränderungen im Winterschlaf der Säugetiere stehen im Mittelpunkt unserer Betrachtungen und Diskussionen;

daß die Verhältnisse verwandter Zustände, beispielsweise der "Winterruhe" und "Kältestarre" hier fast unberücksichtigt bleiben, ist durch das Fehlen einschlägiger Arbeiten begründet. Um das Spezifische des "natürlichen Winterschlafes" besser zu erkennen, stellen wir in einem eigenen Kapitel auch die Hypothermie, den künstlichen Winterschlaf, vergleichsweise dar.

Geschichtliches

Die Anfänge wissenschaftlicher Beobachtung des Winterschlafs reichen zurück bis zu Aristoteles (384 - 322 v. Chr.), dem großen, griechischen Polyhistor. In seinem Werk: "Geschichte der Lebewesen" erklärt er den Winterschlaf als den Versuch der Tiere, sich vor Kälte und Nahrungsmangel zu schützen und zählt außer Bären und Stachelschweinen auch Vögel und wechselwarme Tiere zu den Winterschläfern. Hier der Beginn des Kapitels über den Winterschlaf (Hist. an. Buch VIII, Kap. 12 - 17) (57): (Abb. 1 a).

Auch Plinius der Jüngere berührt dieses Theam in seiner "Naturgeschichte" (58), und im Mittelalter kommt erstmals Georgius Agricola in seinem "de animantibus subterraneis liber" von 1549 (59) auf Lebewesen zu sprechen, "die zu bestimmter Zeit des Jahres unterirdische Höhlungen aufsuchen und in ihnen in tiefem Schlafe etliche Monate gleichsam tot ohne Nahrung zubringen und so lange versteckt bleiben, bis sie durch die milde Wärme des Frühlings aus der Erde aufgeweckt wieder lebendig werden und wieder an die Nahrung denken, die sie so lange vergessen hatten, an sich zu nehmen." Zu diesen rechnet er neben Murmeltier, Siebenschläfer, Hamster und Fledermaus, heute unbestrittenen Winterschläfern, auch verschiedene Maus- und Wieselarten, Reptilien, Insekten, Vögel, Fische und Schlangen.

Abb. 1 a: Definition des Winterschlafs bei Aristoteles

166 Lebensweise der Tiere

διὰ τὰ καύματα. ... τοὺς μὲν οὖν ἐκτοπισμοὺς τοῦτον ποιοῦνται τὸν τρόπον. τὸ δ' αὐτὸ τοῦτο συμβαίνει πάθος καὶ ἐπὶ τῶν χερσαίων κατὰ τὴν φωλείαν· τοῦ μὲν γὰρ χειμῶνος ὁρμῶσι πρὸς τὴν φωλείαν, ἀπαλλάττονται δὲ κατὰ τὴν θερμοτέραν ὥραν. ποιοῦνται δὲ τὰ ζῷα καὶ τὰς φωλείας πρὸς τὴν βοήθειαν καὶ τὰς ὑπερβολὰς τῆς ὥρας ἑκατέρας. φωλεῖ δὲ τῶν μὲν ὅλον τὸ γένος, ἐνίων δὲ τὰ μὲν τὰ δ' οὔ. τὰ μὲν γὰρ ὀστρακόδερμα πάντα φωλεῖ. ... τὰ δ' ἔντομα σχεδὸν ἅπαντα φωλεῖ, πλὴν εἴ τί ἐν ταῖς οἰκήσεσι συναὐθρωπεύεται αὐτῶν, καὶ ὅσα φθείρεται καὶ μὴ διετίζει. ταῦτα δὲ φωλεῖ τοῦ χειμῶνος. φωλεῖ δὲ τὰ μὲν πλείους ἡμέρας, τὰ δὲ τὰς χειμεριωτάτας, οἷον αἱ μέλιτται· καὶ γὰρ αὗται φωλοῦσιν. σημεῖον δ' ὅτι οὐδὲν φαίνονται γευόμεναι τῆς παρακειμένης τροφῆς· κἂν τις αὐτῶν ἐξερπύσῃ, φαίνεται διαφανής, καὶ οὐθὲν ἐν τῇ κοιλίᾳ ἐνὸν δῆλον. ... φωλεῖ δὲ καὶ τῶν ἑναίμων πολλά, οἷον τά τε φολιδωτά, ὄφεις τε καὶ σαῦροι καὶ ἀσκαλαβῶται καὶ κροκόδειλοι οἱ ποτάμιοι, τέτταρας μῆνας τοὺς χειμεριωτάτους, καὶ οὐκ ἐσθίουσιν οὐδέν. οἱ μὲν οὖν ἄλλοι ὄφεις ἐν τῇ γῇ φωλοῦσιν, αἱ δ' ἔχιδναι ὑπὸ τὰς πέτρας ἀποκρύπτουσιν ἑαυτάς. φωλοῦσι δὲ πολλοὶ καὶ τῶν ἰχθύων ἐπιφανέστατα δ' ἵππουρος καὶ κορακῖνος τοῦ χειμῶνος· οὗτοι γὰρ μόνοι οὐχ ἁλίσκονται οὐδαμοῦ πλὴν κατά τινας χρόνους τακτοὺς καὶ τοὺς αὐτοὺς ἀεί, τὰ δὲ λοιπὰ πάντα σχεδόν. ... φωλοῦσι δὲ πολλοὶ καὶ τῶν ὀρνίθων, καὶ οὐχ ὡς τινες [illegible]ονται, εἰς ἀλεεινοὺς τόπους

Lebensweise der Tiere 167

hinauf. ... So machen die Tiere ihre Züge und Wanderungen. Der gleiche Trieb löst bei den Landtieren den sogenannten Winterschlaf aus. Im Winter trachten sie nämlich darnach, sich zu verkriechen und kommen zur wärmeren Jahreszeit wieder aus ihren Schlupfwinkeln hervor. Die Tiere suchen die Schlupfwinkel auf zum Schutz gegen beide Extreme der Temperatur. Von manchen Familien verkriechen sich sämtliche, von anderen nur wenige Arten. Die Schaltiere verkriechen sich sämtlich. ... Fast alle Insekten halten Winterschlaf, ausgenommen etwa diejenigen, welche in den menschlichen Wohnungen leben, und diejenigen, welche vorher sterben und nicht bis ins zweite Jahr ausdauern. Die Insekten halten also einen eigentlichen Winterschlaf, manche während einer größeren Zahl von Tagen, andere, wie die Bienen, nur in den allerkältesten. Ein Beweis dafür, daß auch diese Winterschlaf halten, ist der, daß sie nichts von der vorhandenen Nahrung verzehren und daß, wenn eine hervorkriecht, sie durchscheinend ist und man in ihrem Darm nichts findet. ... Auch von den Bluttieren halten viele Winterschlaf; so verkriechen sich von den Schuppentieren die Schlangen, Eidechsen, Geckonen und Flußkrokodile während der vier kältesten Monate und nehmen keine Nahrung zu sich. Die Schlangen verbergen sich in Erdlöchern, nur die Vipern verkriechen sich unter Felsen. Auch von den Fischen verkriechen sich viele im Winter, und zwar ist dies am gewissesten vom Hippuros [Goldmakrele, Coryphaena hippurus] und Korakinos [Corvina nigra?]; denn diese allein werden aller Orten nur zu einer bestimmten und zwar immer zu derselben Zeit gefangen, die übrigen dagegen fast zu allen Zeiten. ... Auch viele Vögel verkriechen sich, und nicht alle ziehen, wie manche glauben, in warme Länder; sondern einige, die Gegenden

Verzögerte Blutgerinnung im Winterschlaf wird erstaunlicherweise schon 1774 von F.G. Sulzer in einer "Naturgeschichte des Hamsters" (1) erwähnt, 1815 bestätigt Saissy diese Feststellung beim Hamster (2), 1857/88 Valentin beim Murmeltier (3), 1846 Barkow beim Igel (4). Grundlegendes zur Physiologie

des Winterschlafes trugen Rasmussen (60, 55), Adler (5, 55), Eisentraut (6, 55), Kayser (7, 55), Suomalainen (8, 55) und Lyman (9, 55) unter vielen anderen bei. Von ihnen wandte sich Suomalainen zusammen mit Härmä 1951 erstmals zeitgemäßen Versuchen über Blutgerinnungsveränderungen beim winterschlafenden Igel zu (10). Gleichzeitig widmeten sich die amerikanischen Zoologen Svihla, Bowman und Ritenour, 1951, ähnlichen Untersuchungen bei den amerikanischen Erdhörnchenspezies Citellus columbianus und Citellus parryii ablusis (11). Der Feststellung verlängerter Gerinnungszeit folgten speziellere hämostaseologische Ergebnisse, (deren Ursache betreffend), in mehreren Arbeiten, die uns noch beschäftigen werden (12, 13, 14). Dem Interesse der Physiologen - Raths und Perlick untersuchten 1954 (19) Gerinnungsfaktoren im Hamsterblut - schlossen sich Kliniker und Pathologen an: u.a. Björck u.a., 1956 und 1962 (15, 16) und Lechler, Penick, 1963 (17) mit Veröffentlichungen detaillierter Versuche an Igeln bzw. Erdhörnchen. Seit 1951 Laborit und Huguenard, (18) den "künstlichen Winterschlaf", die Hypothermie, in die chirurgische Therapie einführten, erschienen zahlreiche Veröffentlichungen, die sich im Rahmen physiologischer Betrachtungen auch mit der Blutgerinnung in der Hypothermie befaßten, wobei mehrfach Vergleiche mit dem natürlichen Winterschlaf angestellt wurden (19, 16, 20).

1959 fand in Cambridge, Massachusetts, U.S.A., das "1. International Symposium on Natural Mammalian Hibernation" statt, das eine Elite von Winterschlafforschern zusammenführte und dessen 26 in einem Buch niedergelegte Referate und Diskussionen einen guten Überblick über den Stand dieser Wissenschaft geben (61). Inzwischen folgte 1962 ein 2. derartiges Symposion in Helsinki, dessen Ergebnisse ebenfalls veröffentlicht wurden (62). Durch die freundliche Nachricht von Herrn Prof. G. D. Penick gewannen wir Kenntnis von der Existenz eines "Hibernation Information Exchange" des

"Office of Naval Research, Branch Office, Chicago, U.S.A.", das eine monatliche Literaturübersicht herausgibt; ihm sei an dieser Stelle für die großzügige Aufnahme in diesen Austauschdienst besonders herzlich gedankt.

Der Winterschlaf und seine Physiologie

Die Definition des Winterschlafes ist bis heute keineswegs einheitlich. Wie wir bereits hörten, wurde bis zu Agricolas Zeiten und später (57, 58, 59) noch kein Unterschied zwischen dem Winterschlaf von homoiothermen und poikilothermen Tieren gemacht, auch heute bezeichnet man im allgemeinen Sprachgebrauch alle Arten von zurückgezogener Lebensweise bei verschiedensten Lebewesen als Winterschlaf. Um hier Ordnung zu gewinnen, sprechen Fachkreise heute vom "Winterschlaf der Säugetiere" als dem "echten" Winterschlaf, dessen Kriterien wir noch kennenlernen werden.

Davon zu trennen ist der Zustand wechselwarmer Tiere (z.B. Reptilien, Insekten), den Eisentraut, 1933 (63) "Winterstarre" nennt, während gemeinhin als Winterschläfer bekannte Säuger wie Dachs, Eichhörnchen und Bär bei ihm als "winterruhende" Tiere eine eigene Kategorie zwischen normalem Warmblüter und Winterschläfer bilden.

Aus den 6 Ordnungen der Säugetiere, denen die Winterschläfer angehören, seien hier die wichtigsten Vertreter aufgeführt (8, 6):

1.) Ordnung der Insektivora:
der Igel, erinaceus europaeus l. und
erinaceus roumanicus barr. ham.

2.) Ordnung der Chiroptera:
die Fledermäuse, microptera

3.) Ordnung der Rodentia:
das Murmeltier, marmota marmota,
der Ziesel, citellus citellus und andere Erdhörnchenarten z.B.
citellus tridecemlineatus,
citellus columbianus,
citellus parryii ablusis,
der Hamster, cricetus cricetus und
der Goldhamster, mesocricetus auratus,
der Siebenschläfer, glis glis und andere Schlafmäuse wie
der Gartenschläfer, eliomys nitela und
die Haselmaus, muscardinus avellanarius.

Charakteristisch für den Winterschlaf ist nach Suomalainen (10) der "Wechsel zwischen Homoio- und Poikilothermie innerhalb bestimmter Grenzen" oder, wie Wyss, 1931 (64) hervorhebt, "daß es sich im Winterschlaf nicht um ein Versagen der Temperaturregulierung handelt, sondern vielmehr um eine neue Regulierung auf eine Minimaltemperatur". Darauf beruht die Fähigkeit, ein mit der Umgebungstemperatur fallendes, ungewöhnlich niedriges Körpertemperaturniveau einzuhalten, dieses aber bei Einwirken bestimmter Reize (zunehmende Kälte, Berührung, Hunger) unterschiedlich rasch (innerhalb 0,5 - 4 Std.) (45) "aus eigener Kraft" auf Normaltemperatur anzuheben und aus dem Winterschlaf zu erwachen (6). Hier liegt ein wesentlicher Unterschied gegenüber den wechselwarmen Tieren, deren Körpertemperatur mit der Umgebungstemperatur fällt, aber auch nur mit deren Hilfe wieder steigt: sie laufen Gefahr, bei großer Kälte

(-10°C und mehr), wo der Winterschläfer kraft seines "Thermostaten" (9) erwacht, zu erfrieren.

"Winterruhende Tiere" ruhen im Winter u.U. wochenlang, allerdings ohne größere physiologische Umstellung und Veränderung ihrer Körpertemperatur: sie können deshalb augenblicklich erwachen (6).

Eisentraut ordnet die Winterschläfer sog. "phylogenetisch alten Säugetieren" zu, deren Temperaturregulationsvermögen noch nicht voll entwickelt ist (6). Als Beweis führt er die große Schwankungsbreite und das niedrige Niveau ihrer Wachtemperaturen im Vergleich zu normalen Warmblütern an. (s. Tabelle 1) Kulzer, 1965 (65) dagegen hält den komplizierten physiologischen Ablauf der Lethargie für ein Zeichen besonders starker Ausprägung temperaturregulierender Fähigkeiten.

Voraussetzung dafür, daß ein Tier in Lethargie verfällt, ist neben der richtigen Jahreszeit (Okt. - Dez.), entsprechend vorbereitetem Lager und der sog. Winterschlafbereitschaft, die einen guten Ernährungszustand erfordert (66, 68) auch die "kritische Temperatur": bei ihr beginnt das Tier seine Körpertemperatur, der Umgebungstemperatur folgend, u.U. bis zur "Minimaltemperatur" zu senken, deren Unterschreitung den Wiedererwärmungsmechanismus auslöst oder ausnahmsweise zum Tod durch Erfrieren führen kann (67).

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung dieser Temperaturbedingung bei verschiedenen Tierspezies:

Tabelle 1

Körpertemperaturen (wach), kritische Temperaturen und Minimaltemperaturen (in ^{o} C) bei einigen Winterschläfern (nach Poche (68) und eigenen Ergänzungen):

Tierart	Körpertemp. (wach)	krit. Temp. (Winterschlafeintr.)	Minimaltemp. (tiefstmögl. Temp.)	Literatur
Hamster	34,8	10-9	4	Eisentraut 1956 (6)
Waldhamster	36	11-10	3	Benedict u. Lee, 1938 (69)
Igel	35	17-8	1,5	Eisentraut 1956 (6)
Ziesel	36,5	(22)-13-10	1,8-2	Horvath 1881 (70)
		30	1,5	Popovic u. Popovic, 1956 (67)
Siebenschläfer	35,5	20-18	0,5-1	Eisentraut 1956 (6)
Haselmaus	35,8	16-15	knapp über 0^{o}	Eisentraut 1956 (6)

Unterschiedlich ist sowohl die Gesamtdauer des Winterschlafes bei verschiedenen Spezies als auch die Häufigkeit spontanen Erwachens. Fledermäuse (Okt. - Mai) und Murmeltiere (Sept. - April) dehnen den Winterschlaf am längsten aus, Hamster haben die kürzesten Lethargieperioden: sie erwachen

mindestens alle 5 Tage (45), während der Siebenschläfer mit 114 Tagen Dauerschlaf hier den Rekord hält (71).

Der Stoffwechsel ist im Winterschlaf auf ein Existenzminimum eingeschränkt: nach Kayser, 1950 (72) setzt ein Siebenschläfer (130 g Körpergewicht) nur 1,7 kcal/kg Körpergewicht im Winterschlaf gegenüber 120 kcal/kg in der Aktivitätsperiode um. Energie wird überwiegend durch Fettverbrennung gewonnen, wie der respiratorische Quotient (RQ) von 0,7-0,78 beweist (69, 73). Das hierbei entstehende Oxydationswasser macht eine Wasseraufnahme des Tieres weitgehend überflüssig (69).

Frequenz und O_2-Verbrauch des Herzens fallen erstaunlich und zwar vor der Körpertemperatur, doch bleibt das Herz tätigstes mechanisches Organ und wärmster Punkt des Winterschläferorganismus (74).
Tabelle 2 zeigt einige Vergleichswerte.

Tabelle 2

Herzfrequenz in wachem und lethargischem Zustand bei einigen Winterschläfern.

Tierart	Herzfrequenz (min) wach	Herzfrequenz (min lethargisch	Literatur
Igel	200	20	Suomalainen u. Sarajas 1951 (75)
Siebenschläfer	450	35	Poche, 1959 (76)
Erdhörnchen (c.tridecemlineatus)	-	3-8	Lechler u. Penick (17)

Das EKG findet man durch Verlängerung der einzelnen Wellen und Intervalle auseinandergezogen, wobei TP, PR, QRS und QT besonders betroffen sind (75, 79, 80, 81). Chatfield und Lyman (82) beobachteten beim Hamster sogar einen Herzblock mit dissoziiertem Vorhof und Kammerrhythmus. Morphologisch bietet der Herzmuskel das Bild voller Bereitschaft für Stoffwechselsteigerungen, - es fehlt die in der Lunge beobachtete, als Zeichen der Winterschlafadaption gewertete Mitochondrienabnahme - die beim Erwachen das 500fache der Winterschlafleistung des Herzens betragen können (68).

Wie bereits Barkow, 1846 (4), Valentin, 1864 (3) und Dubois, 1896 (77) erkannten, sind Blutumlauf und Blutdruck erniedrigt. Nach Popovic, 1960 (78) liegt der RR bei amerikanischen Erdhörnchen bei 70-30 mm Hg und niedriger. Die Gefäßaktivität ist erhalten, periphere Gefäße sind erweitert, aber wenig und langsam durchströmt (82). Dennoch fehlen Thrombosen, da die Blutgerinnung verzögert ist (4). Die kreisende Blutmenge nimmt ab, als Speicher fungiert die dadurch beträchtlich vergrößerte Milz (83).

Auch die Atemfrequenz liegt sehr niedrig (4). Bei Ziesel und Murmeltier kann es mehrere Minuten dauern, bis sich ein Atemzug wiederholt (70, 69), Poche, 1959 (76) maß beim Siebenschläfer (6°C) 0,5-3 Züge/min.

Die Nierenfunktion ist im Winterschlaf weitgehend eingeschränkt, Salz- wie Wasserdiurese sind betroffen. Dodgen und Blood, 1956 (84) fanden bei lethargischen Fledermäusen den Harnstickstoffwert auf 40 mg% erhöht. Albuminurie wird allgemein bestätigt.

Positiver Ausfall von Leberfunktionsproben scheint durch die Umstellung des Leberstoffwechsels im Winterschlaf verursacht zu sein (20).

Die inkretorischen Drüsen sind als vermutliche Wegbereiter des Winterschlafs tiefgreifend verändert, doch ist die Situation nicht ganz übersichtlich. Lyman, 1961 (9) postuliert eine polyglanduläre Involution. Die Keimdrüsen ruhen, die Thyreoidea ist beim winterschlafenden Igel eine reine Stapeldrüse (5, 15) - diese Form findet man bei Nichtwinterschläfern normalerweise im Sommer - die Nebennieren sind allerdings beim gleichen Tier vergrößert (85). Man deutet diesen Befund im Sinne einer Aktivitätsabnahme des Nebennierenmarks und der Zona fasciculata, einer Involution der Zona reticularis und einer kompensatorischen Funktionssteigerung der Zona glomerulosa (76). Suomalainen, 1951 und 1956 (23, 8) sowie Harrington und Nardone, 1959 (20) interpretieren ihre Ergebnisse am Igel und Goldhamster im Sinn eines Adaptionssyndroms nach Selye, 1947 (24), worin ihnen Kayser (86) beistimmt.

Was die Beurteilung der Bauchspeicheldrüse betrifft, so beschreiben die Autoren bei verschiedenen Winterschläfern einheitlich eine Rückbildung des exokrinen (87, 83) und eine Zunahme der B-und A-Zellen des endokrinen Anteils.

Adler, 1926 (5) stellte die Involution des Hypophysenvorderlappens fest, im Zwischenhirn findet sich Neurosekret bei Igel und Fledermaus angehäuft (89).

Die Reizleitungsgeschwindigkeit fällt in der Lethargie rapide: beim Murmeltier z.B. auf 1 m/sek gegenüber 28 m/sek beim Kaltblüter (3). Höhere Sinnesfunktionen sind stark beeinträchtigt (90).

Nach Raths, 1958 (91) tritt eine Reaktivierung einzelner Gehirnbezirke bei Wiedererwärmung in dieser Reihenfolge ein:

1.) Pons und rostrales Mittelhirn (6°C),

2.) Riechhirn (9-10°C),

3.) Tubergebiet (10-12°C),

4.) Mittelhirnkerne (12-15°C),

5.) Hypothalamus (16-17°C),

6.) Corpora Mammillaria (21°C),

7.) Neocortex (18-20°C).

Die Reflexerregbarkeit, vorzüglich die Hautsensibilität, bleibt auch im tiefen Winterschlaf erhalten (6).

Die besondere Aufmerksamkeit vieler Untersucher des Winterschlafs hat von jeher der "Braune Fettkörper" der Winterschläfer erregt. Seine Bedeutung für den Winterschlaf ist allgemein anerkannt, aber welche Rolle ihm bei diesem Geschehen genau zukommt, blieb bisher ungeklärt (92). Topographisch handelt es sich bei diesem Gebilde um ein vom Rücken - interskapulär gelegen - über die Schulter zur Brust reichendes, paarig und streng symmetrisch angelegtes, gefäß- und nervenreiches Fettgewebe, dessen Lappen bis ins Mediastinum, Zwerchfell und um die großen Blutgefäße des Thorax reichen; es kommt auch bei Nichtwinterschläfern, z.B. Ratten vor (23, 92, 93). Rasmussen, 1923 (94) sprach erstmals vom "Braunen Fett" als der"Winterschlafdrüse", doch ist der Begriff der endokrinen Drüse in diesem Zussammenhang umstritten.

Boerner-Patzelt, 1957 (95) hält es auf Grund von histologischen und histiochemischen Untersuchungen des "Braunen Fettkörpers" bei Winterschläfern und Nichtwinterschläfern zu verschiedenen Jahreszeiten für gerechtfertigt, bei ersteren von "einer Art Winterschlafdrüse" zu sprechen. Die Fettzellen zeigen während der Schlafzeit eine hohe Aktivität - feinvakuoläre Fetteinlagerungen und funktio-

nelles Kernödem - auch die reiche Vascularisierung und ein kompliziertes Blutgefäßsystem mit Regulationsarterien, sowie das Auftreten einer Substanz mit Doppelbindungen, wahrscheinlich lipoproteider Natur, sprechen für diese Ansicht (95). Zirm, 1957 (96) hält den siebenfach höheren O_2-Verbrauch des "Braunen Fetts" gegenüber weißem Fett im "Warburgapparat" für den Beweis einer Organfunktion, der gegenüber die Speicherfunktion zurücktrete.

Der gleiche Autor beschreibt einen "Wirkstoff", der nur aus dem "Braunen Fettkörper", nicht aber aus anderen Organen von nur winterschlafenden, nicht aber wachen Igeln zu gewinnen war (93). Der Extrakt von charakteristisch gelbgrüner Farbe und gelbgrüner Fluoreszenz im UV-Licht führte bei Mäusen und Ratten in Dosen von 20 - 30γ Substanz zu Temperaturstürzen von 6 - 8 °C und bei Ratten zu Atemfrequenzabfall von 146/min auf 96/min innerhalb von 2 Stunden; auch eine RR-Senkung war deutlich und lang anhaltend. Diese Stoffwechseldepressionen stiegen proportional den zugeführten Konzentratmengen und waren bei "Dosierung innerhalb biologischer Grenzen" reversibel (93). Direkt auf diese Ergebnisse von Zirm eingehend entgegnen Langer-Schierer und Langer (97), das "Braune Fett" von Winterschläfern (z.B. Hamstern) und Nichtwinterschläfern (z.B. Ratten) weise während des ganzen Jahres histologisch und chemisch keine Unterschiede auf, habe deshalb ausschließlich Speicherfunktion für Lipoid, Glykogen und andere Stoffe und damit keine aktive Beziehung zum Winterschlaf: die Speicherung stoffwechselsenkender Substanzen wird nicht bezweifelt, vielmehr auf deren Vorliegen auch in Milz und Lymphknoten hingewiesen, doch wird die Bezeichnung "Wirkstoff" im Sinn des Terminus abgelehnt, da hierfür die Auslösung von Winterschlaf bei experimenteller Einverleibung Voraussetzung wäre. Sie halten

diesen Stoff entweder für ein Stoffwechselendprodukt, das im Winterschlaf nicht abgegeben werden kann oder für eine physiologisch notwendige Substanz, die im "Braunen Fettkörper" gespeichert wird. Auf die Schilddrüse wird als mögliche Bildungsstätte hingewiesen (97).

Bigelow u.a., 1964 (80) berichten von einer Substanz, die sie aus Extrakten des "Braunen Fettkörpers" von Murmeltieren isolierten: diese führt, Guineaschweinen einverleibt, bei letzteren zu einer Durchschnittsüberlebenstemperatur von 5,5°C gegenüber einer Letaltemperatur von 13°C bei Kontrolltieren. Chemisch handelt es sich dabei um ein "Butyl-phthalat-butyl-glycolat", eine Substanz, die man zufällig als mit bestimmten "plasticizers" identisch erkannte, wie man sie in der Plastikindustrie verwendet. Das Team hält trotz dieser und anderer positiver Ergebnisse den eindeutigen Beweis für ein humorales Agens nicht für gegeben, glaubt aber, daß das Problem des Nachweises in der großen Labilität oder dem sehr niedrigen Spiegel des vermuteten Stoffes begründet liege. Endgültige Klärung werden hier erst künftige Forschungsergebnisse bringen.

Auf die Veränderungen des Blutes im Winterschlaf sei hier generell eingegangen, gerinnungsphysiologische Einzelheiten kommen speziell bei der Behandlung einzelner Winterschläferspezies zur Darstellung.

Innerhofer 1953 (54) hat diesem Thema seine Dissertation gewidmet. Unter Berücksichtigung aller erreichbaren Untersuchungsergebnisse bei verschiedenen Winterschläfern stellt er zusammenfassend fest, daß von den wichtigsten Blutmineralien Ca, N und NaCl im wesentlichen unverändert bleiben, P, Mg und Br im Winterschlaf ansteigen und K abfällt. Auch der p^h-Wert des Blutes sinkt im Winterschlaf. Der Blutzuckerspiegel ist erniedrigt, der Cholesterinspiegel deutlich erhöht, der Rest-N

steigt gegen Winterschlafende auf über das Doppelte der Wachzeit.

Der HB-Gehalt des Blutes findet sich unverändert, während die Erythrozyten leicht vermehrt, die Leucozyten im Winterschlaf verringert sind. Die Thrombozyten bleiben nach dieser Quelle indifferent, neuere Untersuchungen werden später besprochen.

Insgesamt entsprechen diese Ergebnisse nach Auffassung des Verfassers einem im Winterschlaf vorherrschenden Vagotonus.

Die Bluteiweiße ändern sich im Sinne eines Anstiegs des Albumin/Globulinquotienten: so ist z.B. beim Igel die Albumin- und $_1$-Globulinfraktion vermehrt, die α_2 -, β_1- β_2-, und γ-Globuline sind erniedrigt. (Biörck u.a., 1956) (18). Harrington und Nardone, 1959 (20) finden allerdings beim Goldhamster einen Abfall der Albumine bei gleichzeitigem Globulinanstieg, was ihnen als Schutzanpassungssyndrom sinnvoll erscheint. (s. Goldhamsterkapitel).

Wenn wir abschließend versuchen, die Vielzahl interessanter Veränderungen im Winterschlaf einem einheitlichen Geschehen zuzuordnen, dann kommen wir vereinfachend zu folgender Zusammenfassung: bei Nahrungsmangel und Klimaverschlechterung bildet sich unter Kontrolle eines vermuteten, aber noch nicht nachgewiesenen autonomen Systems des Zwischenhirns (9, 19) eine bestimmte "vegetative Tonuslage" (21) aus, die unter Verlangsamung von Puls und Atmung, verringertem Grundumsatz, weitgehender polyglandulärer Involution, Abfall der Körpertemperatur und erheblichen Verschiebungen des hämostatischen Gleichgewichts (9, 6) zum Winterschlaf führt.

Insofern erscheint der Winterschlaf sinnvoll, als er hungergefährdeten Tieren durch eine Sparschaltung des Orga-

nismus das Überleben nahrungsarmer Jahreszeiten ermöglicht. Analoges ließe sich zum Sommerschlaf von Wüstentieren (z.B. citellus tridecemlineatus) sagen.

Gerinnungsphysiologische Ergebnisse bei Winterschläfern

Um Art und Umfang der Untersuchungen sowie Spezifität und eventuell untersuchungstechnisch bedingte Divergenz von Ergebnissen am jeweiligen Objekt klarer darstellen zu können, werden wir die bestuntersuchten Winterschläfer im folgenden einzeln besprechen. Zuvor seien noch einige Hinweise auf Versuchsbedingungen und Untersuchungsmethoden erlaubt.

Zugrundegelegt wird meist der Vergleich von Ergebnissen beim wachen und winterschlafenden Tier gleicher Spezies. Andererseits setzt man absolute Werte des Wach- und Schlafzustandes in Beziehung zu unter gleichen Bedingungen gewonnenen Ergebnissen bei anderen Tieren und beim Menschen (17). Die Untersuchungszeiträume liegen für wache Tiere zwischen Juni und September, für Winterschläfer zwischen November und Mai, doch werden auch Übergangszeiten zu Vergleichen berücksichtigt (16) und Winterschlafversuche unabhängig von der Jahreszeit durchgeführt, induziert durch erniedrigte Umgebungstemperatur (5°C) und Protamin-Zink-Insulininjektionen (20). Letztere führen über die ausgelöste Hypoglykämie zu einer Hungerlage, die offenbar derjenigen der herbstlichen Vorwinterschlafszeit entspricht.

Hamster, Igel und Erdhörnchen können in Einzelställen mit entsprechendem Nestbaumaterial bei Trockenfutter und Wasser in den Winterschlaf gebracht werden. Am wichtigsten dabei ist konstante Temperierung des Raumes (ca. 6°C) (17, 15).

Blutentnahme erfolgt nach Narkotisierung mit Äther (17, 19) oder Na-Pentothal (16) durch Punktion der Bauchaorta bei Erdhörnchen (17), Herz- oder Schwanzvenenpunktion beim Hamster (19) und Decapitation beim Igel (18).

Die Menge des am Einzeltier gewonnenen Blutes ist gering (4 - 6 cm^3) und schränkt die Zahl der Untersuchungen ein (17). Igel erlauben beispielsweise bei ihrer größeren Blutmenge umfangreichere Experimente als Fledermäuse (16, 13, 14). Ältere Untersuchungen umfassen meist nur die Gerinnungszeit (GZ), den Quicktest oder die Feststellung antithrombotischer Aktivität. Verfeinerte hämatologische Technik läßt in neueren Arbeiten auch die Bestimmung von Einzelfaktoren zu.

Die Blutgerinnungszeit wird teils nach der Kapillarröhrenmethode (13, 25, 14, 26, 11), teils nach Lee und White (25, 11, 27), Hedenius (16) oder sonstigen Varianten festgestellt (17), die Recalzifizierungszeit nach Howell bzw. Nilsson, Blombäck und Francken, 1957 (11, 16), die Prothrombinzeit nach Quick (19, 8), teils modifiziert nach Kato (12), teils nach Rodman u.a., 1958 (28), die Prothrombinverbrauchszeit nach Quick in der Modifikation von Biggs, 1957 (16).

Von den Gerinnungsfaktoren werden
F I = Fibrinogen nach Jacobsson, 1955 (36) und modifiziert nach Jones und Smith (17),
F II = Prothrombin nach Koller u.a. (35) sowie Graham u.a. (29),
F V und F VII nach Koller (35) und eigenen Methoden der Autoren registriert (17).

Die Faktoren VIII, IX, X, XI, XII werden nach Lechler und

Penick, 1963 (17) bei Erdhörnchen nach den Angaben von Langdell u.a., 1955 (30), Barrow u.a., 1960 (31), Hougie u.a., 1957 (32), Rapaport u.a., 1961 (35) sowie nach eigenen Methoden bestimmt (17).

Heparin versuchen Härmä und Suomalainen, 1951 (10) durch Anfärben von Heparinozyten in Gewebsschnitten nach Holmgren und Wilander, 1937, nachzuweisen, gleichzeitig werden von ihnen und anderen die Protamin – sulfattitration durchgeführt (10, 34, 8); der Heparin Co-Faktor wird von Biörck u.a. nach Blombäck festgestellt (16).

Raths und Perlick, 1954 (19) kontrollieren die antithrombotische Aktivität durch Anwendung der Titrationsmethode nach Schwarz, Wanner und Koller (35); Biörck, Johansson und Nilsson, 1962 (16) sowie Lechler und Penick, 1963 (17) bestimmen die Thrombinzeit nach eigenen Modifikationen.

Hämatokritproben und Auszählung roter und weißer Blutbilder nimmt man nach konventionellen Methoden vor (19, 15, 53).

Die Thrombozytenzahl wird von Biörck u.a. (15) nach Kristenson (Astra 1947) und von Lechler und Penick (17) nach Brecher u.a. (47) festgestellt.

Zur Bestimmung fibrinolytischer Aktivität bedienen sich Biörck u.a. (15) der Angaben von Jacobsson (36). Lechler und Penick (17) messen Plasmalysiszeiten nach Biggs u.a. in modifizierter Form (37).

Ergebnisse beim Igel

Zwei von Suomalainen, 1956 (8) und Biörck u.a., 1956 (15) übermittelte Blutbilder zeigen in Übereinstimmung die

Erythrozyten angedeutet, die Leucozyten deutlich erniedrigt bei geringfügig verändertem Differentialblutbild (s. Tabelle 3). Auffälligster Befund jedoch ist eine Verdoppelung der Thrombozytenzahl im Winterschlaf, die von den Untersuchern Biörck u.a., 1956 (15) nicht erklärt werden kann, während Hjort und Eliassen, 1963 (38) unveränderte Werte feststellten. Die Gerinnungszeit fanden Biörck u.A., 1962 (16) beim winterschlafenden Tier von 4 auf 11 min, Suomalainen und Lehto, 1952 (26) von 3 min 15 sec auf 6 min 55 sec verlängert, jeweils bei 20 °C gemessen (s. Tabelle 5, 4).

Gemeinsam bestätigen Biörck u.a., 1962 (16) sowie Hjort und Eliassen, 1963 (38) verlängerte Recalzifizierungszeit, Prothrombinabfall und eine deutlich erhöhte antithrombotische Aktivität, die nach Hjort und Eliassen, 1963 (38) aber bei der Hälfte der Tiere fehlte (vergl. Tabelle 5, 6). Die Ergebnisse differieren, wo Biörck u.a., 1962 (16) unveränderte Prothrombinzeit, relativ erhöhten F V Wert, verringerten F VII Wert und fehlende Fibrinolyse bei schwankendem Fibrinogen angeben, und Hjort und Eliassen, 1963 (38) von erniedrigten F V-, F X- und Fibrinogen-Werten sowie von erhöhtem F VII und teilweise gesteigerter fibrinolytischer Aktivität berichten (vergl. Tab. 5, 6).

Hjort und Eliassen, 1963 (38) sprechen von "heparinähnlichen Antikoagulatien", die sie feststellten, während Biörck u.a., 1962 (16) genau unterscheiden zwischen Heparin, das als Inhibitor der ersten Gerinnungsphase auftreten müßte (39), hier aber fehlte, und einer Antithrombin III - sowie Heparin-Co-Faktor-Aktivität, die beide beim Winterschläfer deutlich erhöht lagen (vergl. Tab 6, 5).

Mikroskopische Zählung der Heparinozyten im Dünndarm- und

Peribronchialgewebe des Igels durch Härmä und Suomalainen, 1951 (10) ergab Verdoppelung bis Verdreifachung im Winterschlaf, woraus man auf erhöhte Heparinsekretion schließt.

Tabelle 3

Vergleich zellulärer Blutbestandteile beim wachen und winterschlafenden Igel in den Untersuchungsergebnissen verschiedener Autoren (Suomalainen (8), Biörck u.a. (15), Hjort, Eliassen (38)).

Blutzellen	(Autoren)	Wach	Winterschlafend
Erythrozyten/mm^3	(Suomalainen)	10.900.000	9500000
Erythrozyten/mm^3	(Biörck u.a.)	8.960.000	7.430.000
Leucozyten/MM^3	(Suomalainen)	14.900	4.300
Leucozyten/mm^3	(Biörck u.a.)	12.560	1.620
Hämoglobin (%)	(Biörck u.a.)	100	74
Thrombozyten/mm^3	(Biörck u.a.)	432.000	796.000
Thrombozyten/mm^3	(Hjort)	303.000	298.000
	±	84.400	± 130.000

Tabelle 4

Gerinnungszeiten (GZ) des Igels in verschiedenen physiologischen Zuständen (nach Suomalainen und Lehto (26)).

Zeitraum und Zustand	GZ bei 10°C	GZ bei 20°C	GZ bei 36°C
wach, Sept./Okt.	5' 10"	3' 15"	2' 25"
winterschlafend, Dez./Jan.	10' 50"	6' 35"	4' 15"
künstlich winterschl.[x] Okt.	7' 10"	4' 50"	2' 55"
erwacht aus WS, Jan.	6' 10"	4' 10"	2' 45"

x) durch Insulininjektionen und Kälte (s. Seite 19)

Tabelle 5

Blutgerinnungsuntersuchungen am Igel im WS und verschiedenen Wachzuständen (Mittelwerte). Nach Biörck u.a. (16)

Bestimmungen	Serie A Jan./Febr.	Serie B Mai/Juni	Serie C August
GZ in min bei 18 - 20°C	11	5	4
Recalzifizierungszeit d. Plasmas/sec	164	108	70
I-stufige Prothrombinzeit/sec	23	22	22
Prothrombin und Faktor VII in %	13,2	17,3	6,5
Prothrombin (II-stufig) in E/ml	55	90	20
Faktor V (%)	542	354	450
Fibrinogen (%)	0,5	0,29	0,54
Fibrinolyse	0	0	0
Antithrombin			
Plasma + 15 N.I.H. EH von Thrombin/sec	27	12	14
Plasma + 6 N.I.H. EH von Thrombin/sec	65	25	29
Plasma + 3 N.I.H. EH von Thrombin/sec	422	61	128

Tabelle 6

Blutgerinnungsuntersuchungen am Igel in allen 4 Jahreszeiten (Mittelwerte). Nach Hjort, Eliassen (38)

x) Zeigt, daß der Durchschnitt dieser Gruppe deutlich differiert (5 % oder mehr) vom Durchschnitt der Sommerergebnisse.

Bestimmungen	Sommer	Herbst
Recalzifizierungszeit (sec)	56,3 ± 9,6	78,2 ± 12,4 x
Thromboplastinzeit (sec)	11,1 ± 1,2	12,7 ± 1,7 x
Faktor VII (%)	100 ± 23,9	109,3 ± 16,3
Faktor V (%)	100 ± 23,8	73,0 ± 19,0 x
Faktor II-X (%)	100 ± 18,7	76,0 ± 20,0 x
Fibrinogen (mg %)	406 ± 75,4	313 ± 85,7

Bestimmungen	Winter	Frühling
Recalzifizierungszeit (sec)	81,9 ± 22,3 x	75,4 ± 12,9 x
Thromboplastinzeit (sec)	14,1 ± 3,3 x	13,4 ± 2,5
Faktor VII (%)	116,5 ± 26,8	128,0 ± 46,3
Faktor V (%)	73,0 ± 17,9 x	68,0 ± 16,3 x
Faktor II-X (%)	80,0 ± 23,8 x	85,6 ± 22,5
Fibrinogen (mg %)	315 ±142,9	309 ±114,8

Ergebnisse beim Hamster

Eine umfassende Arbeit über die Gerinnungsverhältnisse beim europäischen Hamster liegt uns von Raths und Perlick, 1954 (19) vor. Die Gerinnungszeit rangierte im Winterschlaf, bei 20°C registriert, 2 - 3fach über der des wachen Tieres, der Prothrombingehalt des Blutes fiel mit der Schlaftiefe, z.B. auf 64 % des menschlichen Normalwertes bei 4,1°C Oraltemperatur und auf 216 % bei 12,3°C gegenüber 128 - 440 % beim Erwachen aus dem Tagesschlaf; in gleicher Weise sank F V, während F VII und Quick'sche Aktivität (reziprok der Prothrombinzeit entsprechend) nur mäßig verringert waren. Heparin-Antithrombinaktivität war im Winterschlaf, mit ab-

nehmender Körpertemperatur steigend, deutlich erhöht gegenüber Vergleichsversuchen, die in Kältenarkose oder nach Erwachen aus dem Winterschlaf angestellt wurden. Raths und Perlick, 1954 (21) bestätigen eine Winterschlaf-Leukopenie von durchschnittlich 2300/mm^3 bei relativer Lymphozytose gegenüber 8-10000/mm^3 im Wachzustand sowie eine Steigerung des Hb-Gehaltes und der Erythrozytenzahl. (s. auch Abb. 1)

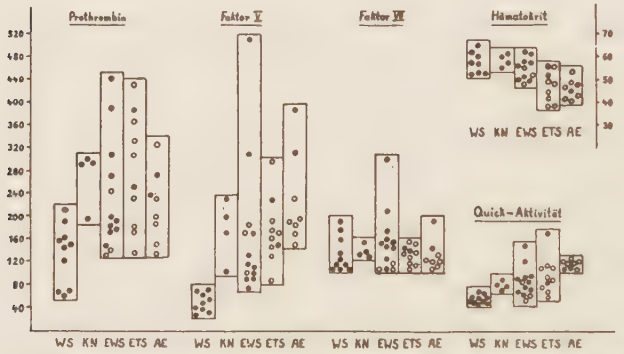

Abb. 1. Ordinate: % Gehalt des Hamsterblutes an Gerinnungsfaktoren im Vergleich zum Menschen = 100 % (links) bzw. % feste Blutbestandteile des Hämatokrits (rechts). • ohne Narkose, o im Ätherrausch. Abszisse: WS = Winterschlaf, KN = Kältenarkose, EWS = während und nach Erwachen aus dem Winterschlaf, ETS = nach Erwachen aus dem Tagesschlaf, AE = nach Allgemeinerregung.

Ergebnisse beim Goldhamster

Für den zur gleichen Unterfamilie gehörenden Goldhamster, Mesocricetus auratus, der zu sonstigen Winterschlafuntersuchungen häufig herangezogen wird, fehlen umfangreichere Gerinnungsstudien. Bisher bestätigen Harrington und Nardone, 1959 (20) eine anläßlich Leberuntersuchungen an Winterschläfern aufgefallene, eklatante Verzögerung der Blutgerinnung, die sie einem durch die Hungerlage der Tiere verursachten Vitamin K-Mangel und somit reduzierter Prothrombinbildung zuschreiben. Eine gleichzeitig nachgewiesene Bluteiweißverschiebung im Sinne einer Albuminverminderung und Globulinvermehrung kann nicht als Zeichen einer Leberdysfunktion, muß vielmehr als ein Schutzanpassungssyndrom (Selye, 1947 (24)), durch Kältestress verursacht, angesehen werden, zumal eine blutdrucksteigernde Viskositätszunahme des Blutes im verlangsamten Kreislauf des Winterschläfers sinnvoll erscheint.

Svihla, Bowman und Pearson, 1952 (27) sowie Denyes und Carter, 1961 (34) maßen 10fach bzw. 2-3fach verlängerte Gerinnungszeit im Winterschlaf. (s. Tabelle 7, 8) Letztere schließen aus der relativen größeren Verzögerung, die bei der Russelvipergift-Gerinnungszeit auftrat, unter Berufung auf Fullerton und Anastasopoulus, 1949 (4), die eine Ungerinnbarkeit lipidfreien Plasmas unter Russelvipergift beschreiben, auf eine Konzentrationsänderung der Plasmalipide. Der Heparinanstieg, wie er an Tieren, die 8 Wochen einer Temperatur von 5°C ausgesetzt waren, deutlich wurde, könnte dann insofern mit dem Abfall der Plasmalipide in Zusammenhang gebracht werden, als man Heparin eine Rolle im Fettstoffwechsel unterstellt (Spitzer, 1954 (41)).

Tabelle 7

Gerinnungszeiten (GZ) (nach Lee/White) beim Goldhamster. Nach Svihla, Bowman, Pearson (27).

Bestimmung	Tierzahl	maxim.	minimal	durchschn.
GZ wach	11	10'17"	2'03"	4'52"
GZ winterschlafend	4	156'00"	14'00"x	50'45"

x) kein echter Winterschlaf

Tabelle 8

Gerinnungszeiten (GZ) von 100%- bzw. 25%-Plasma mit"Russelviper"-Gift, bzw. Thromboplastin sowie Heparinkonzentration des Plasmas kälteausgesetzter Goldhamster. Nach Denyes und Carter (34).

Wochen in Kälte bei 5 ± 1°C	Zahl d.Tiere	100 % R.V.-Gift-GZ (sec)	Plasma Thrombopl.-GZ (sec)
0	8	14,1 ± 1,8	14,5 ± 1,4
8	7	25,1 ± 2,7	18,9 ± 3,2
12 (WS)	3	47,3 ± 5,5	30,0 ± 4,5
		25 % Plasma + Thromboplastin	
		Normal-GZ (sec)	Plasma-Heparin (γ/ml)
0	8	23,6 ± 4,0	7,4 ± 1,4
8	7	22,4 ± 2,5	14,0 ± 1,6

Ergebnisse beim Erdhörnchen

Svihla, Bowman und Ritenour, 1951 (11) widmeten ihre Aufmerksamkeit verschiedenen hämostaseologischen Untersuchungen an den Erdhörnchenspezies Citellus columbanus und Citellus parryii ablusis, nachdem ihnen anläßlich Blutmengenbestimmungen bei diesen Sommerschläfern tödliche Hämorrhagien nach Herzpunktionen aufgefallen waren. Drei verschiedene, von ihnen angewandte Methoden ergaben Gerinnungszeiten, die im Sommerschlaf das Doppelte bis Fünffache der Werte wacher Artgenossen betrugen (11, 25) (s. Tabelle 9, 10), während Lechler und Penick, 1963 (17) beim verwandten Citellus tridecemlineatus von einer ca. 50 %igen Zunahme im Winterschlaf berichten (s. Tabelle 12). Diesen fiel insbesondere das hohe Restprothrombin beim Prothrombinverbrauchstest als Zeichen geringer Prothrombinumwandlung auf (s. Tabelle 12).

Später führen Svihla, Bowman und Ritenour, 1952 (12) eine signifikant prolongierte Prothrombinzeit der Erdhörnchen auf einen Abfall des Prothrombinspiegels zurück und widersprechen hierin Lechler und Penick, 1963 (17), die bei ihren Tests die Prothrombinzeit kaum verändert, den Prothrombinspiegel allerdings, isoliert gemessen, im Winterschlaf von 443 $\pm$ 132 U/ml auf 698 $\pm$ 150 U/ml erhöht fanden (s. Tabelle 11, 12). Letztere überliefern auch Werte von Einzelfaktoren, wobei innerhalb verlängerter Teilthromboplastinzeit F VIII und F IX 23 % bzw. 51 % der Sommerhöhe, F I, V, VII, X und XII nur unbedeutende Veränderungen zeigten; fibrinolytische Aktivität fehlte, die Thrombinzeit stieg im Winterschlaf geringfügig von minimal 19,2 sec auf maximal 24,9 sec, was aber nicht auf Heparin zurückgeführt werden konnte, da die Prothrombinzeit normal war, das Plasma der Winterschläfer die Teilthromboplastinzeit wacher Tiere nicht verlängerte und Protaminsulfat ohne Einfluß auf die Thrombinzeiten blieb (17).

Als auffallendstes Ergebnis stehen 445150 Thrombozyten/mm^3 im Sommer 47940/mm^3 im Winterschlaf gegenüber (17), was Svihla, Bowman und Ritenour, 1953 (25) bestätigen (122400 sechs Stunden nach Erwachen / 47000 im Winterschlaf), die zugleich Hämotokriterhöhung von 37,5 % (6 Stunden nach Erwachen) auf 50,2 % (Lechler und Penick: 43 % / 53 %), Leukopenie (13481 / 922) und Erythrozytose (7072 / 9042 Mill.) registrierten (vgl. Tabelle 12, 10).

Tabelle 9

Blutgerinnungszeiten (GZ) in min und sec bei wachen (w) und sommerschlafenden (ss) Erdhörnchen (Citellus columbianus und Citellus parryii ablusis), gemessen mit verschiedenen Methoden. Nach Svihla u.a. (11).

Methoden	Zahl der Blutproben	Zustand	GZ (min.)	GZ (max.)	GZ (Schnitt)
Capillarröhrchenmeth.	30	w	0'33"	12'0 "	4'34"
	15	ss	10'51"	51'45"	20' 6"
Meth. nach Lee und White	10	w	3'41"	29'30"	14'36"
	9	ss	16'43"	39' 0"	26'25"
Meth. nach Howell	5	w	4'30"	13'20"	8'12"
	5	ss	35'23"	68'30"	48'43"

Tabelle 10

Zelluläre Blutbestandteile und Blutgerinnungszeiten (GZ, in min, Durchschnittswerte) bei Erdhörnchen (Citellus parryii ablusis). Körpertemperatur von ca. 5°C (Winterschlaf) bis 35°C (Wachzustand) ansteigend. Nach Svihla u.a. (25).

Bestimmungen	winter-schlafend	erwacht n.4 Std.	erwacht n.6 Std.
Erythrozyten/mm^3 in Mill.	9042	8162	7072
Leucozyten/mm^3	922	10537	13481
Thrombozyten/mm^3	47000	93000	122400
Hämatokrit	50,15	44,82	37,26
GZ (Kapillarröhrchenmeth.)	12,78	4,83	3,60
GZ (Meth. nach Lee u. White)	34,43 +)	13,13	8,98

+) Teilgerinnung

Tabelle 11

Blutgerinnungszeiten (GZ), gemessen an wachen und sommerschlafenden Erdhörnchen (Citellus columbianus und Citellus parryii ablusis) in Abhängigkeit von der Prothrombinkonzentration (Durchschnittswerte aus je 7 bzw. 10 Proben). Nach Svihla u.a. (12)

Prothrombinkonzentrationen	10 %	20 %	30 %	50 %	100 %
GZ (sec) bei wachen Tieren	76,5	40,7	29,7	21,7	19,5
GZ (sec) bei so.schl. Tieren	174,1	54,2	43,5	28,5	23,3

Tabelle 12

Blutgerinnungsuntersuchungen bei wachen (Rektaltemperatur 34,9 - 37,7°C) und winterschlafenden (Rektaltemperatur 6,9 - 8,6°C) Erdhörnchen (Citellus tridecemlineatus)(Durchschnittswerte mit Abweichungen).
Nach Lechler u. Penick (17).

	wach	winterschlafend
Gesamtblutgerinnungszeit	210 ± 76 sec	315 ± 66 sec
Serum-Restprothrombin	27 ± 38 U/ml	449 ± 157 U/ml
Prothrombinzeit	9,8 ± 1,6 sec	10,6 ± 1,5 sec
Prothrombin	443 ± 132 U/ml	698 ± 150 U/ml
Faktor V	639 ± 212 %	570 ± 143 %
Faktor VII	369 ± 138 %	536 %
Faktor X	867 ± 126 %	805 ± 269 %
Fibrinogen	189 ± 49 mg%	145 ± 34 mg%
Teilthromboplastinzeit	45,5 ± 8,7 sec	109,3 ± 42 sec
Faktor VIII	165 ± 73 %	35 ± 11 %
Faktor IX	378 ± 157 %	188 ± 65 %
Faktor XI	111 %	72 %
Faktor XII	291 ± 71 %	222 ± 70 %
Blutplättchenzahl	445150 ± 123400 /mm^3	47940 ± 22260 /mm^3

Ergebnisse bei der Fledermaus

Von hämostaseologischen Ergebnissen an Myotis lucifugus berichten Smith, Lewis und Svihla, 1954 (13, 14), die zunächst Blutgerinnungszeiten im Herbst vor dem Winterschlaf (7 min 24 sec) und dann nach 16tägigem und 50tägigem

Aufenthalt in einer Umgebungstemperatur von 5°C (149 min bzw. 190 min) maßen (s. Tabelle 13). Nach weiteren 3 Tagen bei 23°C folgten Vergleichsbestimmungen (26 min bzw. 19 min). Im Winter wurden winterschlafende Tiere, die bei der Gefangennahme eine Blutgerinnungszeit von gemittelt 180 min aufwiesen, in die Wärme gebracht und zeigten nach 60 min bis 20 Tagen bei 23°C Gerinnungszeiten zwischen 5 min und 25 min (vgl. Tabelle 13). Mikroskopische Zählung von mit Toluidinblau gefärbten Heparinozyten in Duodenalschnitten ergab eine der Blutgerinnungszeit parallellaufende Abnahme der Zellen, wenn winterschlafende Fledermäuse in die Wärme (23°C) gebracht wurden; die Zunahme bei wachen Tieren in der Kälte von 5°C war statistisch nicht deutlich. Die Autoren weisen zwar zur Erklärung auf unterschiedliche Anfärbung der Heparinozyten in beiden Zuständen hin, doch scheint das gleichzeitig ein Hinweis auf die Problematik dieser Nachweismethode zu sein.

Tabelle 13

Blutgerinnungszeit (BGZ) und Gewebsmastzellzahl (GMZ) bei Fledermäusen (Myotis lucifugus) in verschiedenen physiologischen Zuständen. Nach Smith u.a. (14).

Versuchsbedingungen	Tier-zahl	BGZ (min) Min.	Max.	Schnitt	GMZ Schnitt
Sommer (beim Einfangen)	10	1,5	24	7,4	121
Winter (beim Einfangen)	13	45	>360	(180) x	119
Sommer: 16. Tag bei 5°C	4	72	275	149	152
Sommer: 50. Tag bei 5°C	2	170	210	190	169
Winter: nach 60 min b. 23°C	4	2	11	5	-
Winter: am 1. Tag b. 23°C	9	5	26	12	50
Winter: am 4. Tag b. 23°C	10	7	32	18	26
Winter: am 7. Tag b. 23°C	10	6	60	25	19
Winter: am 14.Tag b. 23°C	10	6	47	19	61
Winter: am 21.Tag b. 23°C	6	4	13	8	40

x) Mittel

Tabelle 14

Wirkung der Hypothermie hinsichtlich Human-Blutgerinnung (Humancitratblut). Nach Marx und Borst, 1961 (51).

Temp. (°C)	Prothrombinzeit (1.u.2.Ger.Ph.) (sec)	Thrombinzeit (2.Ger.Ph.) (sec)	Recalzifizierungszeit (Vorph. + 1.u.2.Ger.Ph.) (sec)
10	71,4	37,2	20
15	49,3	29,2	662
20	33,1	25,4	402
25	24,4	20,8	248
30	20,2	17,4	221
35	17,6	16,4	144
37	16,8	15,7	121

Eigene Versuche

Wie ein Rückblick auf die dargestellten Untersuchungen zeigt, fehlen gerade von Fledermäusen noch umfassendere Gerinnungsanalysen. Da diese Tiere aber in besonderem Maße die Fähigkeit haben, ihr Gerinnungsgleichgewicht auf raschen Temperaturwechsel einzustellen, sind sie unter unseren Gesichtspunkten ausgesprochen interessant. Wir planten deshalb, die bisher erzielten Ergebnisse durch weitere eigene hämostaseologische Untersuchungen zu ergänzen. Vor das Problem der Beschaffung winterschlafender Fledermäuse gestellt, erinnerten wir uns ihrer Schlafplätze in verschiedenen Höhlen der Fränkischen Schweiz (Wiesent- und Ailsbachtal) und fanden dort etliche Exemplare der "kleinen Hufeisennase" (Rhinolophus hipposiderus), ganz vereinzelt auch "große Hufeisennasen" (Rhinolophus ferrum-equinum).

Größere und besser geeignete Spezies, wie die Riesenfledermaus (Myotis myotis) wurden nicht gefunden. Probeweise überführten wir Ende November, 1964, 5 kleine Hufeisennasen, die bei ca. 10°C in den Höhlen aufgefunden und bei 11°C Körpertemperatur gefangen wurden, im Auto bei 8 - 12°C nach München. Jedoch schon der Versuch, bei einem äthernarkotisierten Tier durch Herzpunktion ausreichend Blut zu gewinnen, mißlang: die nach Thorakotomie aus dem etwa erbsengroßen Herz erhaltene Menge betrug etwa 0,1 - 0,2 ml, was für die beabsichtigten Untersuchungen nicht ausreichte. Wir hielten deshalb weitere Bemühungen für aussichtslos.

Waren wir hier auf die eigentliche Problematik derartiger Versuche gestoßen, so wurde sie uns in Zahlen zusätzlich aus den Untersuchungen von Kallen, 1960 (99) deutlich, die Plasma- und Blutmengen bei der von Smith u.a. (13, 14) untersuchten Myotis lucifugus galten. Demnach hat das reife Tier ein Durchschnittsgewicht von 6,79 g und bei einem Blutvolumen von 0,880 ml (13,0 ml/100 g Körpergewicht) ein Plasmavolumen von 0,441 ml.

Beurteilung der Ergebnisse

Beim Vergleich der Ergebnisse sowohl jeder Spezies einzeln, als auch der verschiedenen Winterschläfer untereinander, fällt auf, daß dem relativ eindeutigen Befund der Hypocoagulabilität eine Vielzahl sich teilweise widersprechender Ergebnisse, deren Ursache betreffend, gegenüber steht. Was den Vergleich verschiedener Spezies anbelangt, kann man den Schluß ziehen, daß das gleiche Ziel offenbar auf verschiedenen Wegen erreicht wird. Das wäre entwicklungsgeschichtlich verständlich, wird durch besser erfaßbare Artunterschiede gestützt (Kör-

pertemperatur (s. Tabelle 1), Kreislaufverhältnisse (s. Tabelle 2) u.ä.), und deshalb von verschiedenen Autoren vertreten (17, 16). Schlagend bewiesen sind Artunterschiede in der Blutgerinnung jedenfalls bei einer Reihe von Säugetieren wie Hund, Pferd, Rind und Kaninchen, die nach Berichten von de Nicola, Capelletti und Sartori, 1957 (43) sowohl ein typisches Verhalten für jede einzelne Tierart als auch für gewisse Tiergruppen (z.B. Nager) zeigen (43, 44). Keine Erklärung freilich liegt damit für Differenzen der Werte am gleichen Objekt vor, wie sie am Beispiel der Blutplättchenzahl beim Igel überdeutlich aufscheinen, wo den unveränderten Zahlen von Hjort und Eliassen, 1963 (38) die unverständlicherweise eindeutig erhöhten von Biörck u.a., 1956 (15) gegenüberstehen. Hier ist es nicht leicht, den Einfluß der verschiedenen möglicherweise verantwortlichen Faktoren im rechten Verhältnis zu beurteilen. Es ist klar, daß Werte bestimmter Proben, nach verschiedenen Methoden und bei verschiedener Temperatur gemessen, nur relative Vergleiche gestatten, doch dürfen Ergebnisse, die einem Vergleichswert gegenüber in einem Fall nach oben, im anderen nach unten ausschlagen, nicht mehr dieser Ursache angelastet werden. Hier können allerdings Unterschiede in Schlaftiefe, Dauer der Schlafperioden, Körpertemperatur, Umgebungstemperatur, in Alter und Domestikation der Tiere, in der Jahres- und Tageszeit der Untersuchungen u.a. verantwortlich sein (45, 34).

Die Bedeutung der Jahreszeit geht beispielsweise aus den Versuchen am winterschlafenden Igel hervor, die teils im Januar, teils im März durchgeführt, deutlich differierende Ergebnisse brachten (15).

Der Einfluß von Äther, womit die Tiere meist narkotisiert wurden, auf die Blutgerinnung ist nach Geißendörfer, 1937, zitiert nach Raths und Perlick, 1954 (19) gering. Hock, 1964 (100), der Bluteigenschaften bei arktischen Erdhörnchen (Citellus undulatus) untersuchte, klammert hingegen Werte für Blutviskosität, die bei gefangenen Tieren unter Ätherbenutzung gewonnen wurden, beim Vergleich seiner Ergebnisse aus. Auf den Einfluß von vereinzelt verwendeten Barbituratnarkosen (21) wird von den jeweiligen Autoren nicht eingegangen. Insgesamt gesehen, dürfen wir annehmen, daß ein eventueller Einfluß bei gleichzeitiger Verwendung am winterschlafenden und wachen Versuchstier nur an der absoluten Höhe der Werte, nicht aber bei dem für uns wichtigen relativen Vergleich zutage tritt, es sei denn, für den Winterschlaf oder den Wachzustand wesentliche Stoffe würden gehemmt oder gefördert. Wenn wir nach diesen erklärenden Vorbemerkungen uns nochmals die Ergebnisse vergegenwärtigen und dabei beim Igel beginnen, so können wir als übereinstimmende Ursachen der uni sono bestätigten Hypokoagulabilität nur einen Abfall des Prothombinspiegels und eine gesteigerte antithrombotische Aktivität verzeichnen. Nachdem Biörck u.a., 1962 (16) Prothrombin, direkt bestimmt, deutlich erniedrigt fanden, dürfen wir annehmen, daß für die nach Hjort und Eliassen, 1963 (38) verlängerte Prothrombinzeit neben F V auch eine Prothrombinsenkung verantwortlich ist.

Diese Übereinstimmung könnte aber in Anbetracht der sonstigen Widersprüche (Prothrombinzeit, F V) rein zufällig sein. Sicher erscheint der Befund der Heparin-Antithrombinaktivität, die von allen drei Berichterstattern (26, 16, 38) bestätigt wird.

Nachdem sich für die von Härmä und Soumalainen, 1951 (1o) geforderte Heparinsekretion in den konsequenten Nachforschungen von Biörck u.a., 1962 (16) kein Anhaltspunkt ergab, dürfte es sich vorwiegend um die von diesen registrierte Antithrombin - III - und Heparincofaktoraktivität handeln, was in etwa auch den Berichten von Hjort und Eliassen, 1963 (38) entspricht. Diese fanden jedoch nicht bei allen winterschlafenden Tieren eine durch Polybrene neutralisierbare, mangels chemischen Analysennachweises "heparinähnliches Antikoagulans" genannte Substanz, die sie deshalb zum Überleben des Winterschlafes für entbehrlich halten.
In diesem Zusammenhang sei auf die Feststellung von Jaques, Bell und Cho (zit. nach(16)) hingewiesen, daß Heparin von verschiedenen Substraten und Spezies in seiner gerinnungshemmenden Potenz und seinem Wirkungsmodus differiert.
Die beim Hamster und Goldhamster durchgeführten Versuche bestätigen im wesentlichen die bisher gewonnenen Aspekte. Auch hier tritt eine Verlängerung der ersten Gerinnungsphase mit Prothrombin-, aber auch mit F V- und F VII-Erniedrigung sowie Heparin-Antithrombinanstieg hervor. Bei beiden Tieren wurde heparinartige Aktivität durch Protaminsulfattitration nachgewiesen. F VIII-Verringerung nach Raths und Perlick 1954 (19) läßt eine zusätzliche Beteiligung der Gerinnungsvorphase erwarten. Eine von letzteren (19) durchgeführte Prüfung, ob sich hohe, mittlere oder tiefe Werte verschiedener untersuchter Gerinnungskomponenten am gleichen Tier auffallend kombinieren lassen, ergab "keine regelmäßige und notwendige Koppelung", doch war es einigermaßen auffällig, daß sich a) F V, F VII und Prothrombin und b) Heparin-Antithrombin

gegensinnig verhielten, während sich Prothrombin und F V bzw. F V und F VII gleichsinnig veränderten.

Ein anderes Bild ergibt sich beim Erdhörnchen. Einheitlich berichtete, signifikante Thrombopenie, zusammen mit Abfall von F VIII und F IX führt hier zu einer Verzögerung in der Gerinnungsvorphase und ist offenbar Hauptursache des Geschehens. Weder verwertbare Änderung des Prothrombins, das, direkt bestimmt, sogar erhöht ist, noch sonstiger Faktoren noch antithrombotische oder fibrinolytische Aktivität lassen andere Erklärungen zu.Bemerkenswerterweise ist diese ausgeprägte Thrombozytopenie, die in der Reihe bisher geschilderter Hypocoagulationsmechanismen eine Sonderstellung einnimmt, gemeinsames Merkmal von drei verschiedenen Erdhörnchenarten.
Fledermäuse bleiben vorerst die geheimnisvollsten Winterschläfer dieser Reihe, denn die Prinzipien der in weitem Rahmen schwankenden Blutgerinnung sind noch unbekannt. Unter Berücksichtigung des Heparinozytennachweises von Smith, Lewis und Svihla 1954 (14), können wir zwar die Beteiligung von Heparin vermuten, doch dürften bei den teilweise extrem verlängerten Gerinnungszeiten auch Thrombozytopenie und Faktorenveränderung eine Rolle spielen.
Trotz aller Divergenz von Einzelergebnissen schälen sich bei etwas schematischer Betrachtungsweise drei Mechanismen heraus, die unter dem Gesichtspunkt der Hypokoagulabilität eine vorzügliche Rolle spielen. Wir meinen hier die Verzögerung in der Vorphase mit Thrombozytopenie, Plättchenfaktor 3-, F VIII- und F IX-Mangel, die Störungen in der ersten Gerinnungsphase durch verminderten Prothrombin- und F V-Spiegel und eine durch Heparin und ähnliche Antithrombine getragene

Hemmwirkung. Die bisherigen Kenntnisse lassen also den Schluß zu, daß der Mangel an bestimmten bekannten zellulären sowie plasmatischen Gerinnungsfaktoren, und damit deren verändertes Zusammenwirken, das Grundprinzip der Hypokoagulabilität mit artspezifischen Varianten ist, wie sie innerhalb der komplexen physiologischen Veränderungen des Winterschlafes auftritt. Wir haben dabei weder einen den Winterschlaf auslösenden und damit auch für die Hypokoagulabilität verantwortlichen Stoff kennengelernt noch sind uns innerhalb des Gerinnungsgeschehens Blutfaktoren begegnet, die etwa beim Menschen unbekannt sind.

Was ersteren "allesverantwortlichen" Stoff anbelangt, so sind wir auf bisher Bekanntes eingegangen (s.S. 16) und auf weitere Klärungen gespannt, können jetzt aber schon einschränkend sagen, daß aufgrund des stark artunterschiedlichen Verhaltens dieser Stoff entweder bei den einzelnen Winterschläfern verschieden wirksam werden oder jeweils ein arteigener Stoff auftreten müßte.

Was etwaige unbekannte Blutgerinnungsfaktoren betrifft, so haben wir zwar noch keinen Beweis, immerhin jedoch den Verdacht auf deren Existenz. So ist für Hjort und Eliassen 1963 (38) eine im Herbst, Winter und Frühling bei Igeln aufgetretene geringe Verlängerung der Thrombinzeit rätselhaft, die durch Polybrene nicht neutralisiert werden konnte. Als Erklärungsmöglichkeiten bleiben nur eine Qualitätsänderung des Fibrinogen oder ein bisher unbekanntes Polybrene-resistentes Antikoagulans. Hier sind die Klärungen noch im Gange.
Bevor wir weiteren Spekulationen nachgehen, müssen wir als wesentliches Hilfsmittel, das die Anpassung des Winterschläfers an die veränderten Kreislaufverhält-

nisse gestattet, die reduzierte Körpertemperatur herausstellen, die zu verlängerten Reaktionszeiten der molekularchemischen Prozesse beim Gerinnungsvorgang führt. Raths und Perlick, 1954 (19) ließen vergleichsweise Hamsterblut bei 10°C und 20°C gerinnen und fanden Gerinnungszeiten zwischen 11 min 15 sec und 22 min 30 sec bzw. 5 min 7 sec und 10 min 30 sec. Das entspricht nach ihrer Meinung in etwa der RGT-Regel (Van t'Hoff). (s. auch Tab. 14, S. 36).

Nach Hjort und Eliassen 1963 (38) "hemmt Kälte die Gerinnung sehr stark": die Thromboplastinzeit und die Recalzifizierungszeit stiegen bei ihren Erhebungen um das 10fache an, wenn die Temperatur von 37°C auf 4°C vermindert wurde. Auch andere Autoren weisen auf diese Tatsache hin (17, 26, 15); Marx und Derlath beispielsweise zeigten erstmals, daß Abkühlung des Blutes zur Minderung der Thrombozytenadhäsion führt (42).
Um zu beweisen, daß nur ein Teil der Gerinnungsveränderungen mit temperaturbedingt erniedrigten Reaktionsgeschwindigkeiten erklärt werden kann, führten sämtliche Untersucher ihre Laborarbeiten bei Bluttemparaturen von 28 - 37°C durch (17, 19, 26, 15).
Calziummangel (F IV) dürfte als ein bei der Hypokoagulabilität beteiligtes Prinzip insofern keine Rolle spielen, als man allgemein bestätigt, daß in jedem Fall tödliche tetanische Zustände auftreten müßten, bevor es zu hämostatischen Veränderungen kommt. Zudem erwähnten wir bereits, daß der Ca-Spiegel im Winterschlaf konstant bleibt. (Suomalainen, 1965 (8), bzw. Innerhofer, 1953 (54)).
Vitamin K-Mangel diskutieren Harrington und Nardone, 1959 (20) als Grund für niedrige Prothrombinproduktion bei sonst normaler Funktion der Leber; Beweise fehlen

jedoch. Hjort und Eliassen 1963 (38) können diese Hypothese nicht bestätigen, denn bei ihren Ergebnissen trat zwar ein deutlicherer Abfall von F X als von anderen Faktoren auf, wie es für den Vitamin K-Antagonismus von Cumarinen und Indandionen charakteristisch ist, doch spricht ein gleichzeitiges Ansteigen von F VII in gleichem Maße dagegen. Immerhin ist die Folgerung von Nahrungsmangel auf fehlende Vitamin K-Aufnahme, Störung der oxydativen Phosphorylierung, mangelnde Proteinsynthese, bevorzugt die kurzlebigen Faktoren II, VII, IX, X betreffend, und damit Gerinnungsdefizit von teleologischem Reiz. In diesem Zusammenhang wäre interessant, inwieweit der Organismus dieser Tiere in der Lage ist, Vitamin K zu speichern.

Wir möchten hier gleich die Frage diskutieren, ob sich sonstige Anhaltspunkte für eine Mitbeteiligung von Cumarinen oder Indandionen an der Winterschlaf-Hypocoagulabilität ergeben. Bei Erdhörnchen entsprechen zwar reduzierte Faktor IX- und X-, jedoch nicht erhöhte F II- und VII-Spiegel den Forderungen eines solchen Nachweises. Ähnlich zwiespältig ist die Situation, wie oben bereits erwähnt, beim Igel, auch die von Biörck u.a. 1962 (16) gefundenen Werte lassen diese Frage offen. (F II und F VII erniedrigt, F IX und F X nicht bestimmt!). Immerhin wäre denkbar, daß beispielsweise Cumarine, durch andere Stoffe wirkungspotenziert, das Gerinnungsgeschehen mitsteuern, wobei die im Winterschlaf herabgesetzte Diurese der Niere (s. S. 15) dem Winterschläferorganismus eine Nachproduktion der Stoffe ersparen würde, eventuell sogar eine Aufnahme derselben mit der Nahrung vor der Hibernation in Frage käme.

Über Blutgefäßalterationen bei Winterschläfern haben wir keine Kenntnis. Verminderte Kapillarresistenz, wie sie bei Einwirken von Cumarinen auftritt (45), fiel nicht auf, wurde aber auch nicht genau untersucht. In Verbindung mit dem im Winterschlaf absinkenden O_2-Verbrauch wäre eine reduzierte Thrombusbildungsfähigkeit der Gefäßwand durchaus möglich (104). Veränderte Oberflächenbeschaffenheit der Gefäße könnte durch raschere mechanische Zerstörung von Thrombozyten deren Mangel mitverursachen.

Eine von Marx und Andersen (106) beobachtete Hyperfibrinolyse bei O_2-Mangel trat allerdings im Winterschlaf nirgends auf.

Nachdem die Leber bei Winterschläfern offenbar normal funktioniert (20), wäre die von Lechler und Penick 1963 (17) bei Erdhörnchen gefundene Prothrombinspiegelerhöhung zusammen mit Verringerung anderer in der Leber gebildeter Gerinnungsfaktoren dahingehend deutbar, daß im Rahmen einer mehrfach postulierten "latenten intravasalen Gerinnung" (Koller) aktivierte Faktoren von der Leber zu inaktivem Prothrombin umgebaut werden. Der durch die "unterschwellinge Gerinnung" bedingte Thrombozytenverbrauch könnte die dabei gleichfalls konstatierte Thrombozytopenie hervorrufen.

Die Hypothermie

Hypothermie ist vom natürlichen Winterschlaf der Säugetiere deutlich zu trennen. Man versteht darunter den "künstlichen Winterschlaf" (artificial hibernation), einen "Zustand verlangsamter Lebensprozesse, charakterisiert durch Hypometabolismus ohne vorherigen oder nachfolgenden Hypermetabolismus und von normaler oder

erhöhter Erregbarkeit der Zellen begleitet." (Huguenard) (18). Diese kontrollierte Unterkühlung kann bei Mensch und Tier durch Einwirken eines "lytischen Cocktail" (Atropin, Megaphen, Dolantin) oder anderer analgetisch und neuroleptisch wirksamer Kombinationen (Diethagin, Pethidin und Lokalanaesthesie) zusammen mit einer Abkühlung von außen (Senkung der Umgebungstemperatur, Auflegen von Eispackungen) erreicht werden (18). Physiologisch kommt es neben Hypothermie (beim Menschen am günstigsten zwischen 30 - 33°C) zur Verringerung des O_2-Verbrauchs auf 30 - 60 %, Hypotonie, Bradykardie, Bradypnoe, Elektrolytverschiebungen und eventuellen Blutgerinnungsveränderungen, die recht unterschiedlich beurteilt werden (18).

Uns kommt es hier darauf an, zu prüfen, ob die bei Winterschläfern gezeigte Hypokoagulabilität einen komplexen Umstellungsprozess des Gesamtstoffwechsels voraussetzt oder ob bei wachen Vergleichstieren, bei "normalen Warmblütern", besonders aber beim Menschen, allein durch Erniedrigung der Körpertemperatur analoge Veränderungen auslösbar sind.

Besonders aussagekräftig erscheinen hier Vergleichsuntersuchungen von winterschlafenden und kältenarkotisierten Winterschlägern, wie sie Raths und Perlick (19) beim Hamster durchführten: sie fanden bei Kältenarkose wenig veränderte und deshalb von Winterschlafwerten stark abweichende Ergebnisse der Gerinnungszeiten, sowie von Prothrombin, F V und Quick'scher Aktivität.

Anders liegen die Dinge bei Fledermäusen, deren "Tagesschlaf" im Sommer recht winterschlafähnlich verläuft: hier konnten Smith u.a. (14) zwischen Winter- und Sommer-

gerinnungszeiten (5°C) nur unwesentliche Unterschiede registrieren (s. Tab. 13).

Diese beiden Beispiele lassen Grenzbereiche von Winterschlafeigenschaften erkennen: hier die des sensiblen Hamsters, dessen Organismus, unvorbereitet, winterschlafeinleitenden Bedingungen ähnlich hilflos wie ein "normaler Warmblüter" gegenübersteht, dort die der Fledermaus, deren Bereitschaft, allein auf Temperaturreize hin in Lethargie zu verfallen, nicht jahreszeitlich gebunden ist.

Im Gegensatz dazu bietet das gerinnungsphysiologische Verhalten des Menschen und verschiedener Warmblüter unter Hypothermiebedingungen wenig charakteristische Veränderungen. Die Gerinnungszeit fanden Ellis u.a. 1957 (103) bei hypothermierten Hunden unverändert außer bei offener Herzchirurgie mit Zirkulationsunterbrechung, wo Gerinnungszeitverkürzung auftrat, wie sie an einzelnen Tieren auch Biörck u.a. 1962 (16) auffiel (s. Tab. 16). Nach Bunker und Goldstein 1958 (102) sind bei hypothermierten Menschen (anläßlich neurochirurg. Eingriffe) alle Gerinnungszeiten verlängert, ausgenommen der Gesamtblutgerinnungszeit. Unter gleichen Bedingungen von Reed und Gavrilescu 1958 (101) gewonnene Ergebnisse widersprechen den vorigen insofern, als hypothermiebedingte Veränderungen fehlen (s. Tab. 15). Die Prothrombinzeit nahm bei Hunden nach Ellis u.a. 1957 (103) ab, nach Lasch u.a. 1959 (104) zu, nach Biörck u.a. (16) bleibt sie unverändert, was auch Reed u. Gavrilescu (101) bestätigen. Die Faktor V-Konzentration von Hunden fiel bei Ellis u.a. (103) ab, bei Lasch u.a. (104) stieg sie an, bei Biörck u.a. (16) ebenfalls, allerdings erst mehrere Tage nach der Unterkühlung; die Ergebnisse bei Menschen brachten nach Bunker u. Goldstein (102)

keine signifikanten Veränderungen.
Die Antithrombinaktivität des Hundes zeigte bei Lasch u.a. (104) während der Abkühlung einen Abfall, nach 1stündiger Kreislaufabklemmung trat bei Wiedererwärmung ein Anstieg der Heparinkonzentration auf, wie es auch bei Biörck u.a. (16) der Fall war. Bei Hunden fiel Ellis (103) und in einigen Fällen auch Biörck (16) eine Fibrinogenabnahme auf, die Bunker u. Goldstein (102) beim Menschen bestätigen, während bei Reed und Gavrilescu (101) Veränderungen fehlen (s. Tab. 15). Erhöhte fibrinolytische Aktivität beobachteten v. Kaulla und Swan (105), desgleichen Biörck u.a. (16) bei Hunden (s. Tab. 16). Marx und Borst (51) fassen die bei Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation gewonnenen Ergebnisse zusammen in zellulärer und plasmatischer Mindergerinnbarkeit, Thrombozytopenie und Hyperfibrinolyse.

Wie dürfen wir diese Resultate bewerten? Experimentelle Unterkühlung ist durch ihre verschiedenartige Einleitung, Dauer und Tiefe bei verschiedenen Tieren und beim Menschen (der oft schon mit abnormem Gerinnungsstatus zur Untersuchung kommt) ein derart uneinheitlicher Zustand, daß uns diese Divergenz der Ergebnisse nicht verwundern darf; vielmehr gewinnen letztere dadurch an Glaubwürdigkeit.

Wir wagen es dennoch, eine während der Unterkühlung mit Sinken der Körpertemperatur zunehmende Hypocoagulabilität und eine nach der Hypothermie auftretende Hypercoagulabilität als einigermaßen gesichert anzunehmen.
Während erstere durchaus nach RGT-Regel (s. S. 43 u. Tab.14) erklärbar und zu beweisen ist, wobei "latente Gerinnung" (s. S. 45) mit Abnahme der Blutplättchenzahl, des Pro-

thrombins, F V und Fibrinogen, verringerte Plättchenadhäsivität und Aktivität von sonst unveränderten Faktoren eine Rolle spielen, dürfte die posthypothermische Übergerinnbarkeit durch Hyperfibrinolyse (s.o.) verursacht sein. Biörck u.a. (16) denken dabei an einen erhöhten Zellenzerfall im Laufe der Hypothermie mit Freisetzung fibrinolytischer Aktivatoren.

Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß nach Lasch u.a. (104) die Hypothermie bei Hunden zunächst zur Gerinnungszunahme (mit F VII-, VIII-, IX- u. F II-Anstieg, verminderter Antithrombinaktivität), dann nach 1stündiger Zirkulationsunterbrechung fast zur Ungerinnbarkeit des Blutes infolge vermehrter Heparinausschüttung führte. Die anfängliche Hypercoagulabilität erklären sich die Autoren mit einem durch Hypozirkulation und damit längeres Verweilen in der Peripherie verursachten erhöhten Prothrombinumsatz trotz abnehmender Reaktionstemperatur. Diese beiden experimentell gestützten Ansichten kann man in Einklang bringen, wenn man postuliert, daß im Unterkühlungsgeschehen Hypozirkulation und latente Gerinnung mit anfänglicher Hypercoagulabilität (nach Lasch) der daraus (durch Faktorenab- und -umbau) resultierenden und durch Abnahme der Reaktionstemperatur (RGT-Regel) verstärkten Hypocoagulabilität, wie wir sie darstellten, vorausgeht. Vielleicht verhindert gerade die zeitliche Überlagerung beider Prozesse eine bessere Übersicht.

Tabelle 15

Hämatologische Durchschnittswerte bei hypothermierten Menschen. Nach Reed und Gavrilescu (101)

Bedingungen	Prothrombin Konzentration (%)	Gerinnungszeit (min)	Serum-Fibrinogen (g/100 ml)	Plättchenzahl (in Tausend)
24 Std.vor Hypothermie	97	3	0,31	235
bei 27,5°C	95	2	0,32	227
24 Std. nach Hypoth.	91	3	0,32	227
Neurochirur.Kontrollserien				
vor Operation	95	2,5	0,33	220
während Operation	98	2	0,30	238
nach Operation	80	3	0,34	240

Tabelle 16

Blutgerinnungsuntersuchungen an Hunden in verschiedenen Hypothermiestadien. (Mittelwerte) Nach Biörck u.a. (16)

Bestimmung	Nach Narkose vor Unterkühlg.	unterkühlt 30°C	unterkühlt 25°C
GZ in min bei 18 - 20°C	6,5	7,0	6,6
Recalziv.-Z.d.Plasmas in sec	133	98	92
I-stufige Prothrombinzeit/sec	8,8	9,0	9,9
Prothrombin und Faktor VII in %	99	106	99
Faktor V in %	100	115	101
Prothromb.Verbrauch in % d. Ruhepth.	3,4	6,7	6,2
Antithrombin			
Plasma + 6 N.I.H. EH von Thrombin/sec	13,9	13,0	14,9
Plasma + 3 N.I.H. EH von Thrombin/sec	23,2	20,9	27,0
Plasma +2,5N.I.H. EH von Thrombin/sec	31,0	34,2	47,3
Fibrinolysis			
Fibrinogen in g/100 ml	0,32	0,33	0,35
Schneiders Test	1	0,6	1,6
Hämatokrit	39,5	41,8	46,3

Zur Frage medizinischer Verwertbarkeit

Wie steht es nun um die Möglichkeit, aus dem Winterschlaf der Säugetiere oder anderen hypothermischen Zuständen therapeutische Richtlinien für die Thromboseprophylaxe beim Menschen abzuleiten?
Sicher, ein den Winterschlaf auslösender Stoff ist bisher nicht gefunden. Ob der "Braune Fettkörper" nur energieliefernde Vorratskammer oder doch eine Drüse mit Steuerfunktion ist, kann man noch nicht sagen; auch die dominierende Rolle einer "vegetativen Tonuslage" im Gerinnungsgeschehen ist unbewiesen (104), desgleichen ein cerebrales Winterschlafzentrum, wie man es erwarten und im Gebiet der Pons bzw. des rostralen Mittelhirns (s. S. 17) vermuten könnte.

Es steht deshalb vorerst nicht zur Debatte, mit Hilfe eines der Natur abgewonnenen Verfahrens beim Menschen einen klassischen Winterschlaf auszulösen. Gleichwohl dürfen wir einige Anregungen aufgreifen, die uns einerseits auf dem Gebiet der Gerinnungsphysiologie zu neuen Erkenntnissen führen können, zum anderen eine bessere Beherrschung hypercoagulabler Zustände erlernen helfen.

Hierzu gehört es beispielsweise, der Möglichkeit einer kontrollierbaren Thrombopenieeinstellung nachzugehen. Ist es doch experimentell nachgewiesen, daß von einer 25 - 30 %igen Erniedrigung der Thrombozytenzahl ab eine reduzierte Prothrombinumwandlung und verringerte Thromboseneigung resultieren. (17).
Heparinisierung zusammen mit leichter Unterkühlung wäre postoperativ dort von zunehmendem Interesse, wo auf modernen Intensivpflegestationen der hypothermiebedingte Kontrollaufwand verkraftbar ist.

Die Methode hätte gegenüber einer Antikoagulantientherapie herkömmlicher Art sicher den Vorteil, durch Nützung von Hypothermiefaktoren (Hypotonie, verringerter O_2-Verbrauch, verlangsamter Reaktionsablauf von Gerinnungsprozessen) mit niedrigeren Dosen von Antikoagulantien den gleichen thromboseprophylaktischen Effekt zu erreichen unter Ausschaltung unerwünschter Nebenwirkungen wie Nachblutungen u.ä. Erfolgversprechend verliefen beispielsweise Versuche von Johansson und Nilsson (50) an hypothermierten Hunden, wo durch ϵ - Aminocapronsäuregaben die vorher beobachtete Entwicklung von fibrinolytischer Aktivität verhindert, durch zusätzliche Heparingaben die gleichzeitig aufgetretene Verminderung von Fibrinogen sowie die Aktivitätszunahme von F V aufgehoben werden konnte.

Wie schwierig es ist, im Experiment an Mensch oder Tier winterschlafähnliche Funktionen auszulösen, haben die Ausführungen über Hypothermie gezeigt. Es fehlen eben noch Methoden im Sinne einer genauen Einstellung einzelner Gerinnungsfaktoren sowie einer anspruchsloseren Kontrolle. Erst wenn wir darüber verfügen, können wir den Nutzen abschätzen, den die Erprobung winterschlafbewährter Hypocoagulationsmodelle am Menschen bringen kann. Daran knüpft sich weiter die Bedingung, das Gerinnungsgeschehen im Winterschlaf noch genauer kennenzulernen, individuelles Verhalten einzelner Tierspezies, gerade z.B. der Fledermaus oder des Murmeltiers besser abgrenzen zu können gegenüber für den Winterschläfer allgemeingültigen Bluteigenschaften. In diesen Vergleich könnten auch tropische Varianten wie Vampire einbezogen werden. Die Blutgerinnung von wechselwarmen Tieren, beispielsweise Schildkröten, bisher noch nicht untersucht, wäre ebenfalls von Interesse.

Ein weiterer zentraler Problempunkt muß erwähnt werden: die ungenügende Vergleichbarkeit zahlloser Modifikationen von Gerinnungstests, die eine kritische Beurteilung schier unmöglich macht. Abgesehen davon, daß die Blutmengen, wie sie zur Ausführung derselben gebraucht werden, bei Winterschläfern oft nicht zu gewinnen sind. Erst wenn sich weithin anerkannte Standardmethoden zur Prüfung aller wichtigen Gerinnungskomponenten durchgesetzt haben, steht einer Verwirklichung oben angedeuteter Möglichkeiten nichts mehr im Wege.
Da es bei der ständigen Verfeinerung hämostaseologischer Technik nur eine Frage der Zeit ist, wann diese Forderungen erfüllt sein werden, dürfen wir sicher vom Winterschlaf noch einen wesentlichen Beitrag zur Steuerung der Hypocoagulabilität erwarten.

Literaturverzeichnis

(1) Sulzer, F.G.: Versuch einer Naturgeschichte des Hamsters, Göttingen u. Gotha, 1774, neu von Petzsch 1949

(2) Saissy, D.I.A.: Reil's Arch. Physiol. 12, 1815

(3) Valentin, G.: 27. Mitteilung über den WS in: Molleschotts Untersuchung zur Naturl. d. Menschen u.d. Tiere, 1857 - 88

(4) Barkow, H.C.L.: Der Winterschlaf, nach seinen Erscheinungen im Tierreich, Berlin 1846

(5) Der Winterschlaf, in: Handbuch d. norm. u. pathol. Physiologie, Bd. 17 Correlationen, S. 105 - 133, von Leo Adler, 1926

(6) Eisentraut, M.: Der WS mit seinen ökolog. u. physiol. Begleiterscheinungen

(7) Kayser, Ch.: Mammalia 14 (1950): 105; Actualites Neurophysiol. 4: 179 - 96, 1962

(8) Suomalainen, P.: Winterschlaf: Die natürliche Hypothermie der Säugetiere, in Triangel 1956, 2, 227 - 33

(9) Lyman, Ch.P.: Hibernation in Animals, 1961

(10) Härmä, R. u. Suomalainen, P.: Heparinocytes and Hibernation in the Hedgehog, aus Acta physiol. scand. 24, S. 90 - 95, 1951

(11) Svihla, A., Bowmann, H.R., Ritenour, R.: Prolongation of the Clotting Time in Dormant Estivating Mammals, in: Science 114, S. 298 - 299, 1951

(12) Svihla, A., Bowman, H.R., Ritenour, R.: Relation of Prothrombin to the Prolongation of Clotting Time in Estivating Ground Squirrels, in: Science 115, S. 306 - 307, 1952

(13) Smith, D.E., Lewis, Y.S., Svihla, G.: Prolongation of Clotting Time in the Dormant Bat, in: Experientia, Basel 10: 218, 1954

(14) Smith, D.E., Lewis, Y.S., Svihla, G.: Blood clotting Time and Tissue Mast Cell Number of the Bat (Myotis lucifugus) in Different Physiological States (21137) in: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 86, S. 473 - 475, 1954

(15) Biörck, G., Johannsson, B., Veige, S.: Some Laboratory Data on Hedgehogs, Hibernating and Non-hibernating, Acta phys. scand., 37, S. 281 - 94, 1956

(16) Biörck, G., Johansson, B., Nilsson, J.M.: Blood Coagulation Studies in Hedgehogs, in a Hibernating and a Non-hibernating State, and in Dogs, Hypothermic and Normothermic, Acta Physiol. scand. 56, 1962, S. 334 - 348

(17) Lechler, E., Penick, G.D.: Blood Clotting Defect in Hibernating Ground Squirrels (Citellus tridecemlineatus), Am. J. Physiol, Vol. 205, Nr. 5, 1963

(18) Huguenard, P.: Der künstliche Winterschlaf in den Jahren 1955 und 1956, in Triangel 1962, 2, S. 217 - 27

(19) Raths, P., Perlick E.: Die Gerinnungsfaktoren im Hamsterblut bei Winterschlaf und bei anderen Aktivitätszuständen, Zeitschr. für Biologie/ 106, 1954, S. 305

(20) Harrington, J., Nardone, R.: Hepatic Function of the Golden Hamster after Exposure to Cold and during Hibernation, in: Am. J. of Physiol., Vol. 196, 1959, S. 910 - 912

(21) Raths, P.: Untersuchungen über die Blutzusammensetzung und ihre Beziehungen zur vegetativen Tonuslage beim Hamster (Cricetus cricetus), Zeitschrift für Biologie 106, S. 109, 1954

(22) Berichte über gesamte Physiologie I u. II, Literatur

(23) Suomalainen, P., Herlevi, A.: The Alarm Reaction and the Hibernating Gland, in: Science 114, S. 300, 1951

(24) Selye, Textbook of Endocrinology, Montreal, in: Acta Endocrinologica, Univ. de Montreal: 1947, S. 237

(25) Svihla, A., Bowmann, H., Ritenour, R.: Stimuli and their Effects on Awakening of Dormant Ground Squirrels, in: Am. J. Physiol., 172, S. 681 - 83, 1953

(26) Suomalainen, P., Lehto, E.: Prolongation of Clotting Time in the Hibernating Hedgehog, in: Arch. Soc. zool.-bot., Vanamo 6, S. 94 - 96, 1952

(27) Svihla, A., Bowman, H., Pearson, R.: Prolongation of Blood Clotting Time in the Dormant Hamster, in: Science, Vol. 115, S. 272, 1952

(28) Rodman, N.F., Barrow, E.M., Graham, J.B.: Am. J. Clin. Pathol. 29: 525, 1958

(29) Graham, J.B., Langdell, R.D., Brinkhous, K.M.: in: The Coagulation of Blood: Methods of Study, 1955, S. 117 - 19

(30) Langdell, R.D., Wagner, H.R., Brinkhous, K.M.: in: The Coagulation of Blood: Methods of Study, 1955, S. 72 - 76

(31) Barrow, E.M., Bullock, W.R., Graham, J.B.: J. Lab. Clin. Med. 55: 936, 1960

(32) Hougie, C., Barrow, E.M., Graham, J.B.: J. Clin. Invest. 36: 485, 1957

(33) Rapaport, S.J., Schiffman, S., Patch, M.J., Ware, A.G.: J. Lab. Clin. Med. 57: 771, 1961

(34) Denyes, A., Carter, J.: Clotting Time of Cold-exposed Hibernating Hamsters, in: Nature Vol. 190, 1961, S. 450 - 51

(35) Schwarz, Wanner, Koller: Acta hämatol. 6 (1951): 70

(36) Jacobson, K.I.: Studies on the Determination of Fibrinogen in Human Blood Plasma, II.) Studies on the Trypsin and Plasmin Inhibitors in Human Blood Serum, Scand. J. Lab. Invest. 1955, 7, Suppl. 4

(37) Biggs, R., Macfarlane, R.G., in: Human Blood Coagulation and its Disorders. Philadelphia: Davis, 1962, S. 393-94

(38) Hjort, Eliassen: The Hemostat. Mechanism of the Hibernating Hedgehog, 1963

(39) Nilsson, J.M., Wenckert, A.: Demonstration of a Heparin-like Anticoagulant in Normal Blood. I) Human B., Acta med. scand. 1954, 150, Suppl. 297

(40) Fullerton, H.W., Anastasopoulos, G.: Brit. Med. J. 1492, 1949

(41) Spitzer, J.J.: Fla. State Univ. Studies Nr. 2, 84, 1954

(42) Marx, R., Derlath, S.: Blut 3,247 (1957)

(43) de Nicola, P., Cappelletti, G., Sartori, S.: Untersuchungen über die Artspezifität der Blutgerinnung bei einigen Säugetieren, Sonderdruck aus d. Schweizer. Med. Wochenschrift, 87. Jahrg., 1957, Nr. 39/40, S. 1223

(44) Stormoken, H.: Species Differences of Clotting Factors in Ox, Dog, Horse and Man. Acta Physiol. scand. 41, S. 1 - 24, 1957

(45) Petzsch, H.: Winterschlaf und Überwinterung des Hamsters (Cricetus cricetus L.), 1936

(46) Marx, R.: Wirkungen und Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung mit Cumarin und Indandionderivaten, 1963

(47) Brecher, G., Conkrite, E.P. in: The Coagulation of Blood: Methods of Study, 1955, S. 41 - 44

(48) Marbert, R., Winterstein, A.: Neuere Auffassungen über den Mechanismus der Blutgerinnung, in: Experientia, Vol. X, S. 273 - 281, 1954

(50) Johansson, B.W., Nilsson, J.M.: The Effect of Heparin and -Aminocaproic Acid on the Coagulation in Hypothermic Dogs, 1964

(51) Marx, R., Borst,H.: Störungen der Blutgerinnung und Blutstillung nach extracorp. Zirkulation, 1961

(52) Gerinnungsbestimmungen, herausgeg. von Dtsch. Hoffmann La Roche AG, Grenzach, 1964

(53) Mc Govern, J.J., Jones, A.R., Steinberg, A.G.: New Engl. J. Med., 253 : 308, 1955

(54) Innerhofer, O.: Die Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes winterschlafender Tiere, Inaug. Diss. München, 1953

(55) Mayer, W.V.: Natural Mammalian Hibernation, a Bibliography, Arctic Aeromedical Laboratory, Fort Wainwright, Alaska

(56) "Hibernation Information Exchange": Office of Naval Research, Chicago, Monatliche Literaturübersicht.

(57) Aristoteles: Historia animatium in: Biologische Schriften, Heimeran Verlag, München

(58) Plinius Gaius: Naturalis Historiae Lib VII-XV, Teubner Edit. Leipzig, 1904

(59) Agricola, Georgius: Ausgewählte Werke, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1961

(60) Rasmussen, A.T.: The Corpuscles Hemoglogin Content and Specific Gravity of the Blood During Hibernation in the Woodchock (Marmota Monax) Am. J. Physiol. 41 : 464 - 84

(61) Mammalian Hibernation: Bulletin of the Museum of Comparative Zoologie, Vol. 124, Cambridge, Mass. U.S.A.

(62) Mammalian Hibernation II, Academic Bookstore, Akateeminen Kirjakamppa, Keskuskatu 2, Helsinki, Finnland

(63) Eisentraut, M.: Mitt. zool. Mus., Berlin, 19, 48 (1933)

(64) Wyss, O.A.M.: Pflügers Arch. Ges. Physiol. 229, 599 (1932)

(65) Kulzer, E.: Temperaturregulation bei Fledermäusen (Chiroptera) aus verschiedenen Klimazonen, in: Zeitschrift für vergleichende Physiologie, 50, 1 - 34 1965

(66) Poche, R.: Verh. dtsch. Ges. Path. 41 (1958) 351

(67) Popovic,V., Popovic P.: C.r.Soc.Biol. (Pa s) 150 (1956), 1439

(68) Poche, R.: Über den Winterschlaf, Dtsch.med Ischr. 84 2018 - 2025 (1959)

(69) Benedict, F.G., Lee, R.C.: Carnegie Inst. Publ. Nr. 497 (Washington, 1938)

(70) Horvath, A.: Verh.phys.med.Ges., Würzburg, 14 (1880) 55, 15 (1881) 187

(71) Lyman, C.P., Chatfield, P.O.: Physiol.Rev.35 (1955) 403

(72) Kayser, Ch. a.) Mammalia, 14 (1950) 105,
b.) Arch.Sci.Physiol., 4 (1958) 361

(73) Dontcheff, L., Kayser, Ch.: C.r.Soc.Biol. (Paris) 119, 1935, 565

(74) Lyman, C.P.: Am.J.Physiol. 194, 1958, 83

(75) Suomalainen, P., Sarajas, S.: Am. Zool. Soc. "Vananus" 14, (1951) 1

(76) Poche, R.: Z.Zellforsch. 50 (1959) 332

(77) Dubois, R.: Ann. de l'Univ. de Lyon, 1896, 1

(78) Popovic, V.: Physiological Characteristics of Rats and Ground Squirrels during Prolonged Lethargic Hypothermia, Am.J.Physiol. 199: 467 - 471

(79) Sarajas, S.: Acta Physiol. Scand. 32 (1954) 28

(80) Dawe, A.R., Morrison, P.R.: Am.Heart J. (St. Louis) 49, 1955, 367

(81) Kayser, Ch., Coraboeuf, E., Gargouil, Y.: C.r.Soc.Biol. (Paris) 150, 1957, 1789

(82) Chatfield, P.O., Lyman, C.P.: Am.J.Physiol. 163 (1950) 566

(83) Suomalainen,P.: Sitzungsber. Finn. Akad. Win. 1943 (1944) 163

(84) Dodgen, C.L., Blood, F.R.: Am.J.Physiol., 187 (1956) 151

(85) Suomalainen, P.: Sitzungsber. Finn. Akad. Win. 1953 (1954) 131

(86) Kayser, Ch.: Winterschlaf und Hypothermie in Anaesthesist 8, 161 (1959)

(87) Bierry, H., Kollmann, M.: C.r.Soc. (Paris) 99 (1928) 456

(88) Bron, C., Kayser, Ch.: C.r.Soc.Biol. (Paris) 150 (1959) 410

(89) Azzali, G.: Acta neurovegetativa (Wien) 11 (1955) 72

(90) Herter, K.: Biologie der europ. Igel. Monographie der Wildsäugetiere.V. (Leipzig 1938)

(91) Raths, P.: Z.Biol. 110 (1958) 62

(92) Denyes, A. et al.: Comparison of brown fat metabolism in cold exposed rats and golden hamsters. Nature (London) 206:722 (1965)

(93) Zirm, K.L.: Ein Beitrag zur Kenntnis des natürlichen Winterschlafes und seines regulierenden Wirkstoffes I + II, Z. Naturforschung, 11 b, 30 (1956)

(94) Rasmussen, A.T.I.: J. Morphol. 38 (1923) 147

(95) Boerner-Patzelt, D.: Z.mikr.anat.Forsch. 63 (1957) 5

(96) Zirm K.L.: Ein Beitrag zur Kenntnis des natürlichen Winterschlafes und seines regulierenden Wirkstoffes III, Z. Naturforschung 12 b, 589 (1957)

(97) Langer-Schierer, H. und Langer, H.: Zur Frage der Funktion des braunen Fettgewebes bei winterschlafenden Säugetieren (Bemerkungen zu Arbeiten von Zirm) Z. Naturforschung 12 b, 587 (1957)

(98) Bigelow, W.G., Trimble, A.S., Schönbaum, E.S., Kovats, L.: A report on Studies with Marmota monax, Biochemical and pharmacological Investigations of Blood and Brown Fat. Ann. Sci. Fenn. A IV 71/3, 37 (1964)

(99) Kallen, F.C.: Plasma and blood volumes in the little brown bat (Myotis lucifugus) Am.J.Physiol. 198 (5) 999 (1960)

(100) Hock, R.J.: Relative Viscosity and other Functions of the Blood of Hibernating and Active Arctic Ground Squirrels. Ann.Acad.Sci.Fenn. (1964) A IV, 71/13, 185

(101) Reed, P.I. und Gavrilescu, K.E.: The Value of Laboratory Tests in Hypothermia, J.Clin.Path. 1958, 11, 220

(102) Bunker, J.P. und Goldstein, R.: Coagulation during Hypothermia in Man, in Proc.Soc.exp. Biol.Med. 1958, Vol. 97, 199

(103) Ellis, P.R., Kleinsasse, L.J., Speer, R.J.: Surgery 1957, Vol. 41, 198

(104) Lasch, H.G., Sessner, H.H., Spohn, Kalb, E., Heinzell, I. und Kratzert, R.: Blutgerinnung bei tiefer Hypothermie, langdauerndem Herz-Kreislaufstillstand und bei Wiederbelebung. Klin. Wochenschrift 1959, 37, 182

(105) v. Kaulla, K.N. und Swan, H.: J.Thorac.Surg. St. Louis 36, 519 (1958)

(106) Marx, R. und Andersen, H.: Conf.Inaugural Diss. Andersen, München, 1953

Zusammenfassung

Nach einer einleitenden Begründung des Interesses der Hämostaseologie für die Hypocoagulabilität winterschlafender Säugetiere wird auf die geschichtliche Entwicklung der Winterschlafforschung sowie die physiologischen Eigenarten des Winterschlafes und verwandter Zustände eingegangen. Versuchsbedingungen und Ergebnisse bei verschiedenen Winterschläfern werden einzeln aufgeführt und diskutiert und den Befunden bei hypothermierten Tieren und beim Menschen gegenübergestellt, wobei die Besonderheiten der winterschlafbedingten Blutgerinnungsveränderungen auffallen. Winterschlafspezifische Wirkstoffe bzw. Anticoagulantien können vermutet, jedoch bisher nicht bewiesen werden. Bei der Prüfung medizinischer Verwertbarkeit bieten sich zwar einige Vorschläge zur Erprobung am Menschen an, doch wird deutlich, daß noch zu viele Untersuchungen ausstehen, um das Ausmaß eventueller Nutzbarkeit abgrenzen zu können.

Herrn Professor Dr. Marx möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Erstellung des Referates, Herrn Professor Dr. Schwiegk für die Übernahme des Coreferates herzlichen Dank sagen.

L e b e n s l a u f

Mein Name ist Alfred Großmann. Ich wurde am 18. 9. 1939 als Sohn des Lehrers Richard Großmann in Bayreuth geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Busbach und des Humanistischen Gymnasiums in Bayreuth legte ich 1959 das Abitur ab. Im Wintersemester 1959/60 begann ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen und setzte es an der Universität Würzburg fort, wo ich 1960 das Vorphysikum und 1962 das Physikum bestand. Nach klinischen Studiensemestern an den Universitäten Innsbruck und München schloß ich das Studium im Februar 1966 mit dem Staatsexamen ab. Anschließend unternahm ich eine halbjährige Studienreise nach Amerika. Inzwischen war ich als Medizinalassistent an den Kreiskrankenhäusern Kemnath und Starnberg tätig.